

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 4 Mars 1908, à 1 heure

PAR

A. MAGRANGEAS

Ancien externe des Hôpitaux

Travail du Laboratoire et du Service de la Clinique Médicale
de l'Hôpital Laënnec, professeur M. Landouzy

Contribution à l'Étude

DES

SULFO-ÉTHERS URINAIRES

(ÉTAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE)

Président : M. ROGER, Professeur

Juges { MM. RECLUS, Professeur
SEGOND, Professeur
MARCEL LABBÉ, Agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, Rue Casimir-Delavigne, 1

1908

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen Professeurs

Anatomie.....
Physiologie.....
Physique médicale.....
Chimie organique et Chimie générale.....
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....

Pathologie médicale..... }

Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique.....
Histologie.....
Opérations et appareils.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée.....

Clinique médicale..... }

Maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....
Clinique des maladies du système nerveux.....

Clinique chirurgicale..... }

Clinique ophtalmologique.....
Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements..... }

Clinique gynécologique.....
Clinique chirurgicale infantile.....
Clinique thérapeutique.....

M. LANDOUZY

MM.

NICOLAS
CH. RICHET
GARIEL
GAUTIER
BLANCHARD
BOUCHARD
BRISSAUD
DEJERINE
LANNELONGUE
PIERRE MARIE
PRENANT
QUENU
POUCHET
GILBERT
CHANTEMESSE
THOINOT
GILBERT BALLEST
ROGER
HAYEM
DIEULAFOY
DEBOVE
LANDOUZY
HUTINEL

JOFFROY
GAUCHER
RAYMOND
LE DENTU
BERGER
RECLUS
SEGOND
DE LAPPERSONNE
ALBARRAN
PINARD
BAR
POZZI
KIRMISSON
LBE RT ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGREY	POTOCKI
BEZANÇON (FER.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDÉAU	GOSSET	LEPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef
CARNOT	JEANSELME	MARION	des travaux anat.
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON	ZIMMERN
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR H. ROGER

Professeur à la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES

SULFO-ÉTHERS URINAIRES

INTRODUCTION

On trouve normalement dans l'urine une certaine quantité de corps formés par la combinaison de l'acide sulfurique à diverses substances aromatiques. Ce sont les sulfo-éthers, ou sulfo-phénols, que l'on désigne aussi sous le nom de dérivés sulfo-conjugués.

Ces corps ont été caractérisés dans l'urine depuis fort longtemps. Déjà Berzélius avait remarqué qu'il existait, dans l'urine, du soufre à l'état de combinaison autre que celle qu'on retrouve dans les sulfates. D'autre part, Stædeler, en 1848, avait constaté, sans en tirer aucune conclusion, l'existence des phénols urinaires. De son côté, Hill-Cassel, en 1853, trouva dans l'urine de l'indigo. Jaffé, en 1872 démontra que cet indigo s'y trouvait normalement à l'état,

d'indican ; c'est-à-dire sous la forme de combinaison sulfurique acide. Enfin Baumann, en 1876, confirma la présence de cet acide indoxylsulfurique et signala en outre parmi les déchets urinaires l'existence d'autres dérivés aromatiques : les acides phénolsulfurique et crésolsulfurique.

C'est à la suite des travaux de Baumann que l'attention fut attirée vers les sulfo-éthers urinaires.

Divers de ces travaux, ainsi que ceux d'autres auteurs tels qu'Adrian, Brieger, etc., ayant montré qu'avec une alimentation fortement carnée les sulfo-éthers urinaires augmentaient et que l'augmentation était d'autant plus rapide que la denrée ingérée était dans un état de putréfaction avancée, on tendit bientôt à considérer ces sulfo-éthers comme des indices, et même des mesures de la putréfaction du milieu intestinal. Cette opinion, à l'étranger, du moins, devint pour ainsi dire classique. En transportant, un peu hâtivement, et sans une critique suffisante, sur le terrain pathologique des constatations purement physiologiques, on vit dans l'augmentation de la quantité des sulfo-éthers urinaires le plus important des signes diagnostiques, voire même pronostiques, des intoxications intestinales. Pour justifier cette manière de voir, certains auteurs, et en particulier Combe (1) et Amann, (2) de Lausanne, crurent pouvoir admettre, sans preuve objective de ce fait, que les sulfé-éthers, ou tout au moins leurs constituants organiques (phénol, indol, scatol, etc.), corps relativement inoffensifs par eux-mêmes, étaient les témoins et les index de la formation parallèle des véritables poi-

1. Combe. *L'auto-intoxication intestinale*, 1907, p. 253.

2. Amann. *Rev. méd. de la Suisse rom.*, 1903, p. 392.

sons qui causent l'intoxication digestive ; c'est-à-dire des toxines et entérotoxines de tous genres, dont le dosage direct est jusqu'à présent pratiquement impossible.

Il faut en effet remarquer que, comme l'ont prouvé les travaux de Roger, les véritables poisons, facteurs responsables de la toxicité intestinale ne sont pas les phénol, indoxyle, crésols, etc., qui entrent dans la formation des sulfo-éthers ; mais plutôt des corps mal connus qui diffèrent des corps aromatiques non seulement par leur essence mais même par le lieu de leur production. En effet, c'est dans le gros intestin que l'on trouve surtout les phénols. Les toxines les plus dangereuses semblent se former en dehors de tout processus putréfactif dans l'intestin grêle et, qui plus est, dans l'épaisseur même des parois de cet intestin (1).

Tout ceci n'a pas empêché les auteurs allemands et suisses (2) de considérer la formation des sulfo-éthers comme parallèle à celle de ces toxines et comme susceptible d'en donner la mesure exacte. Telle est la théorie qui a servi de base à une série de travaux récents, cliniques ou théoriques, relatifs aux effets produits sur les putréfactions intestinales par l'institution de divers régimes, ou l'action de certains médicaments.

Cette théorie fut cependant, dès son origine, battue en brèche par divers auteurs, tels que van der Velden (3), Salkowsky (4) et Müller (5), qui démontrèrent la persis-

1. Roger. *Alimentation et digestion*, p. 451.

2. Combe. *L'auto-intoxication intestinale*, p. 253.

3. Van der Velden. *Virchow's Arch.*, LXX, p. 343.

4. Salkowski. *Deuts. chem. gesell.*, 1876, p. 408.

5. Müller. *Berl. Klin. Woch.*, 1887, p. 308.

tance des sulfo-éthers dans les urines des sujets soumis au jeûne. Mais les travaux de ces auteurs, pour intéressants qu'ils fussent, n'apportaient pas à la théorie émise le démenti éclatant résultant d'expériences rigoureuses, minutieusement instituées et conduites dans leurs moindres détails. Aussi est-ce seulement dans une suite de travaux dus à MM. Henri Labbé et Vitry (1) que nous trouvons la preuve de l'inexactitude de la conception représentant les sulfo-éthers comme des produits exclusifs des putréfactions intestinales. D'après ces auteurs, les dérivés sulfo-conjugués ne sont, au contraire, qu'une part des déchets normaux résultant de la désagrégation intra-organique des albumines, et, particulièrement, des albumines alimentaires.

Il paraît, en effet, logique de penser que les sulfo-éthers, éléments constants de la sécrétion urinaire ne sont, au même titre que les autres éléments constants de cette sécrétion (chlorures, phosphates, azote, etc.) qu'un déchet normal de la nutrition ; déchet provenant, en dernière analyse, hormis une part extrêmement faible due à la désassimilation des albumines intra-organiques, des albumines alimentaires. C'est ce qu'ont démontré les expériences de Labbé et Vitry (2) en mettant en évidence les rapports étroits qui unissent, chez le sujet sain, l'élimination des sulfo-éthers à la quantité et à la qualité des albumines ingérées.

1. V. notamment Labbé et Vitry. *Revue de médecine*, 10 août 1906. Nature, production et signification des S. E. Urinaires.

2. Labbé et Vitry. *Revue de médecine*, loc. cit.

Dans ces conditions il était intéressant, pour étudier complètement la question au double point de vue théorique et pratique, de chercher à établir, chez des sujets à nutrition plus ou moins altérée, les relations de ces mêmes sulfo-éthers avec le témoin urinaire permanent des échanges azotés, c'est-à-dire l'azote total urinaire. Cet azote total est, en effet, toujours susceptible de nous renseigner, en dépit des troubles digestifs, sur la valeur réelle de l'assimilation et du métabolisme des albumines.

C'est ce que nous avons tâché de faire ici, à la suite, et sur les conseils de MM. Henri Labbé et Vitry. Nous nous honorons de n'avoir été souvent, dans ce travail, que le fidèle traducteur des idées chimiques et biologiques de ces auteurs. Notamment le chapitre relatif aux phénomènes chimiques susceptibles d'aboutir à la formation des sulfo-éthers a été écrit sous l'inspiration directe de M. Henri Labbé.

Nous prions donc MM. Labbé et Vitry, de vouloir bien agréer ici nos respectueux remerciements.

Nous prions également M. le professeur Landouzy, dans le service, et sous la bienveillante direction duquel nous avons fait nos expériences, de vouloir bien accepter l'hommage de notre profonde reconnaissance.

Nous présentons enfin nos plus respectueux remerciements à M. le professeur Roger, qui, non seulement nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, mais encore nous a bien souvent fourni, dans l'ensemble de ses magistrales leçons sur l'alimentation et la digestion, une série de renseignements et de constatations expérimentales précises, qui ont été la base solide où se sont appuyés nos propres travaux.

*
* *

Nous exposerons dans ce travail, après les notions actuellement connues sur la chimie générale et physiologique des sulfo-éthers les hypothèses qui peuvent éclairer leur métabolisme intra-organique, et les rapports qui existent entre leur élimination urinaire et les variations de l'alimentation.

Nous étudierons ensuite les rapports réels ou supposés, qui unissent cette élimination aux modifications pathologiques ou médicamenteuses du milieu digestif.

Nous donnerons enfin les résultats de nos expériences personnelles, faites sur des sujets soumis à des régimes rigoureusement déterminés, tant au point de vue quantitatif que qualitatif.

En possession de ces données précises il nous sera permis alors de discuter ce qu'on est en droit d'attendre, au point de vue clinique, de la comparaison entre les quantités de sulfo-éthers et celles d'azote total éliminées par l'urine. Cette comparaison a servi, en effet, jusqu'ici de fondement exclusif aux théories pathologiques des auteurs allemands, et, à leur suite, des auteurs suisses.

CHAPITRE PREMIER

Chimie générale des sulfo-éthers

Les merveilleux progrès accomplis par la chimie organique dans ces dernières années ont aboli la séparation artificiellement dressée entre la chimie générale et la chimie biologique. A partir du moment où Wœhler, en 1828, eut réussi à obtenir l'urée à l'aide de l'isocyanate d'ammoniaque, les chimistes ont pu réaliser successivement la synthèse d'innombrables corps, considérés jusqu'alors comme des produits exclusifs de l'activité chimique des êtres vivants. Ainsi, l'alcool, préparé de toutes pièces par Berthelot, la glycérine, les corps gras, la créatine, l'acide hippurique ; plus récemment la xanthine, dont la synthèse est due à A. Gautier, l'acide urique, préparée par Horbaczewski ; plus généralement les purines, reproduites et étudiées par Fischer, auquel revient également l'honneur d'avoir établi la constitution des sucres ; et ainsi de suite pour beaucoup d'autres corps qu'il serait trop long de citer.

La chimie des matières albuminoïdes, en particulier, a réalisé, grâce surtout aux travaux de l'école allemande, d'immenses progrès qui ont abouti à la célèbre expérience de Fischer réalisant la synthèse presque intégrale d'une albumine.

Ces travaux nous ont révélé, dans leurs grandes lignes, les dédoublements successifs de l'énorme molécule d'albumine en des corps qui nous sont de mieux en mieux connus, et dont le poids moléculaire est de plus en plus faible. C'est ainsi qu'Abderhaldens est arrivé à pousser assez loin l'analyse de l'hémoglobine pour ramener à des corps nettement connus et différenciés une proportion de 69, 87 0/0 du poids total de sa molécule.

Or, nous savons aujourd'hui, et personne ne le conteste, que les corps de la série aromatique qui forment les bases organiques dont la combinaison avec l'acide sulfurique donne les sulfo-éthers, sont des produits de la désagrégation de la molécule d'albumine. Cette désagrégation qui se produit *in vivo* dans le tube digestif, on peut la réaliser *in vitro*, aussi bien par l'action des réactifs minéraux que par celle des ferments solubles ou de leurs vecteurs figurés.

Le meilleur moyen de nous rendre compte des diverses transformations qui aboutissent en dernière analyse à la formation des sulfo-éthers sera donc de suivre, dans ses stades successifs, cette décomposition de la molécule d'albumine. C'est ce que nous allons faire, en nous préoccupant exclusivement, pour nous borner au sujet qui nous intéresse, des dérivés qui conduisent aux corps de la série aromatique.

Les réactifs à l'aide desquels on obtient le plus facilement et le plus régulièrement cette décomposition sont les acides, et surtout les alcalis.

Action des acides. — Dilués, et à froid, ils transforment les matières albuminoïdes en produits d'hydratatio-

très voisins des albumines primitives. Bouillants ils donnent naissance aux corps suivants :

- 1° acides diaminés ou bases hexoniques ;
- 2° ammoniacque ;
- 3° acides monoaminés.

Ces derniers se divisent eux-mêmes en deux groupes :

- a) *acides monoaminés de la série grasse* ;
- b) *acides monoaminés de la série aromatique*.

Les seconds seuls nous intéressent, car ils paraissent, étant donnée leur constitution, être les générateurs des corps à fonction phénolique, qui sont ceux dont l'union avec l'acide sulfurique peut donner des dérivés sulfo-conjugués.

Ils sont au nombre de trois :

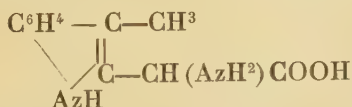
- 1° La *Tyrosine* (acide oxy-phenylaminopropionique) dont la formule développée est la suivante :



- 2° La *Phenylalanine* (acide phenylamino-propionique).

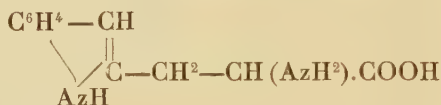


- 3° Le *Tryptophane* (acide scatolaminoacétique).



La formule de ce corps a été sujette à de récentes discussions, desquelles il semble résulter que le tryptophane, au

lieu d'être un acide scatolaminoacétique, pourrait être, en réalité, un acide indolaminonopropionique.



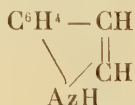
Action des alcalis. — Ils produisent tout d'abord les mêmes effets que les acides ; mais ils poussent plus loin qu'eux la désagréation des albumines.

C'est ainsi qu'en particulier ils décomposent la *tyrosine* pour former, en éliminant le groupement aminé, des oxy-acides aromatiques dont on connaît un certain nombre, mais dont deux seulement sont constants. Ce sont les acides *paraoxyphénylacétique*, et *paraoxyphénylpropionique*.

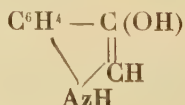
L'acide *paraoxyphénylacétique* ($\text{C}^6\text{H}^4 - \text{OH}_4 - \text{CH}^2 - \text{COOH}_1$) peut se dédoubler à son tour en acide carbonique et *paracrésol* : OH_4 ($\text{C}^6\text{H}^4 - \text{CH}^3_1$).

Il en est de même de l'acide *paraoxyphénylpropionique* : $\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$, qui peut donner naissance au *paracrésol* et au *phénol* : $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{OH}$.

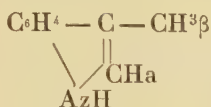
Le *tryptophane*, corps homologue de la tyrosine, est de même décomposé par les alcalis ; et, par perte du groupement méthylé donne de l'*Indol*



qui, en s'oxydant, devient de l'*indoxyde*.



Un autre produit de décomposition du tryptophane, le *scatol*.



donnerait de même, pour certains auteurs, du scatoxyle. En réalité, pour l'ensemble des raisons groupées par Maillard (1), le scatoxyle n'existerait pas; et le scatol, qui est un méthyl indol, perdrait son groupement méthylé, pour donner lui aussi, par oxydation, finalement de l'Indoxyle.

La désagrégation des molécules de tyrosine et de tryptophane, aboutit donc, en dernière analyse, à la formation de *phénols* (parmi lesquels sont surtout connus le *phénol* et le *paracrésol*), et d'*indoxyle*. Ce sont ces corps qui, lorsqu'ils se combinent avec l'acide sulfurique donnent naissance aux sulfo-éthers.

Toutefois, nous n'avons étudié là que les principaux. En réalité, tous les produits, connus ou inconnus, résultant de la désagrégation des albumines, qui présentent la fonction phénol, peuvent jouer le même rôle. Il en est ainsi de la *pyrocatéchine* . $\text{C}_6\text{H}^4 - (\text{OH})^{2}_{1,2}$ découverte par Ebstein et Müller (2) dans l'urine d'un enfant; de l'*alcalptone* $\text{C}_8\text{H}^4 (\text{OH})^4$, qui provient de la désagrégation de la tyrosine et de la phénylalanine (Langstein) (3), et qui a été trouvé pour la première fois dans l'urine par Bøedeker (4); il en serait de même enfin de l'hydroquinone,

1. Maillard. Thèse faculté, 1903, *L'Indoxyle urinaire*.

2. Ebstein et Müller. *Virchow's Arch.*, LXII.

3. Langstein. *Zeits. f. phys.*, ch. XXXIX, p. 145.

4. Bøedeker. *Zeits. f. Kl. Méd.*, III, p. 138.

$C^6 H^1 (OH)^2_{1,4}$, paradioxybenzène qui serait un produit d'oxydation du phénol (Hoppe-Seyler) (1). Ce corps ne paraîtrait pas cependant se trouver dans l'urine normale, mais seulement, et alors en abondance, chez les sujets qui ingèrent du phénol.

Tous ces corps, et la liste n'en est pas close, peuvent donc, eux aussi, former des sulfo-éthers; mais les principaux, et les plus constants de ces sulfo-éthers sont ceux que forment les phénols (principalement phénol et paracrésol) et l'indoxyle.

Théoriquement le phénol, par sa combinaison avec l'acide sulfurique peut donner, soit le *sulfate de monophényle* : $C^6 H^5 - O - SO^3 H$, soit le *sulfate de diphényle* : $SO^4 (C^6 H^5)^2$; mais c'est le premier surtout que l'on retrouve dans l'urine sous la forme de sulfate acide ou *monosulfate de phénol*, et généralement combiné à un alcali, principalement à la potasse.

Le *paracrésol* donne naissance, de la même manière, à l'acide *paracrésylsulfurique* $SO^4 H - C^6 H^3 - CH^3$, et l'indoxyle à de l'acide *indoxylsulfurique*. Ces deux acides se trouvent également dans l'urine sous forme de sels alcalins.

En résumé, *phenylsulfates*, *cresylsulfates* et *indoxylsulfates*, tels paraissent être les principaux sulfo-éthers éliminés normalement par l'urine. Or, nous venons de montrer brièvement comment dérivent des albumines les différents corps aromatiques qui entrent dans leur constitution; mais ce n'est là qu'une partie de la question de leur formation.

1. Hoppe-Seyler. *Zeits. f. phys.*, ch. XII, p. 4.

Il nous reste à étudier maintenant l'origine de l'acide sulfurique que l'on trouve combiné à ces divers corps aromatiques.

D'une façon générale cette origine peut être bivoque, car l'acide sulfurique peut provenir de corps organiques ou minéraux. Le soufre se rencontre en effet dans les urines sous trois formes : 1° A l'état de sulfates métalliques dont la quantité, d'ailleurs variable avec l'alimentation, peut être évaluée, pour un régime moyen, à environ deux grammes par jour ;

2° A l'état de sulfo-éthers ;

3° A l'état de soufre moins oxydé. On réunit, sous cette dernière étiquette une série de composés organiques dont le soufre ne peut être transformé en acide sulfurique que par l'action d'oxydants énergiques.

Les quantités de soufre éliminées sous cette forme sont assez variables, par suite d'influences encore mal étudiées.

On peut estimer cependant que 50 centigrammes de soufre (0 gr. 50) environ sont éliminés sous cette forme dans l'urine des vingt-quatre heures.

Si l'excrétion globale du soufre par l'urine est assez bien déterminée, le métabolisme qui l'amène finalement à ses divers états urinaires l'est en revanche fort mal. Nous savons cependant, à l'heure actuelle, qu'une partie seulement du soufre urinaire provient des sulfates alimentaires. La plus grande partie provient de l'oxydation du soufre de nos aliments et de nos tissus ; mais les transformations successives que subissent les portions sulfurées des molécules d'albumine pour être amenées jusqu'à l'état sous

lequel l'urine les rejette, nous échappent encore en grande partie.

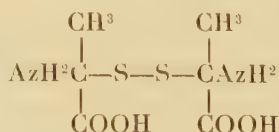
Nous savons pourtant, comme l'ont établi les travaux de Baumann, et plus récemment de Mørner et Embden, que la décomposition de certaines albumines (albumine du sérum, albumine de l'œuf) et tout spécialement de la kératine (cheveux, ongles, etc.) donne lieu à la production en grande abondance de produits sulfurés, tels que la taurine, la cystéine et surtout la *cystine*. En effet, Mørner a extrait de la kératine des cheveux jusqu'à 11 0/0 de cystine. Ce dernier corps est d'ailleurs le plus important, et, pour ainsi dire, le seul connu actuellement de ces dérivés sulfurés : et c'est de lui que paraissent provenir tous les autres.

En effet Friedmann a réussi à préparer la *taurine* CH_2 . $(\text{SO}^3 \text{H}) - \text{CH}_2 - \text{Az H}_2$ en partant de la cystine (nous reviendrons plus tard sur l'intérêt physiologique de cette transformation) ; et, d'autre part, Baumann a montré que la cystine était facilement réduite et se transformait alors en cystéine.

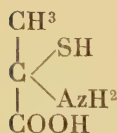
On sait avec certitude que tous ces corps sont des acides amidés ; mais leurs formules ne sont pas encore déterminées d'une manière absolument définitive.

Celles données par Baumann :

Pour la cystine.

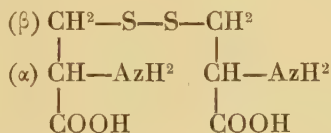


et pour la cystéine :

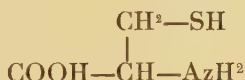


qui indiquent entre la cystine et la cystéine les relations d'un disulfure à un mercaptan sont probablement inexactes.

Moerner et Friedmann, par leurs recherches analytiques et synthétiques, ont été amenés à proposer pour la cystine la formule suivante :



et pour la cystéine.



Quoi qu'il en soit, il est un point qu'on peut considérer comme définitivement acquis, c'est l'identité de la cystine urinaire avec la cystine provenant de l'hydrolyse *in vitro* des albumines.

Il est vraisemblable qu'à part la cystine, il existe, dans les albumines d'autres groupements sulfurés. Ceci paraît résulter de diverses constatations.

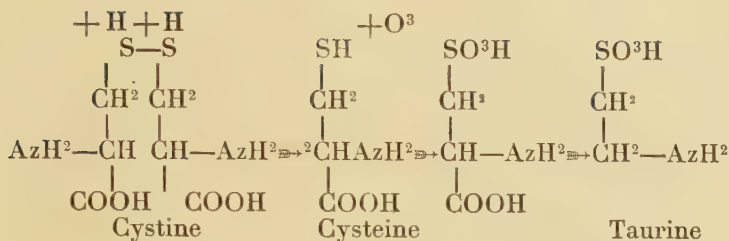
Tout d'abord, la totalité du soufre des matières albuminoïdes ne peut généralement pas être précipitée à l'état de sulfure par l'action des sels de plomb, ce qui détermine une classification en deux groupes au moins des groupements sulfurés des albumines ; l'un de ces groupes comprenant la cystine, et l'autre des corps encore inconnus.

En outre, dans le but de savoir jusqu'à quel point l'acide sulfurique sulfo-conjugué préexiste dans la molécule albuminoïde, Labbé et Vitry ont cherché à déterminer l'indice de *sulfo-conjugaison* des albumines, c'est-à-dire la quantité d'acide sulfurique mis en liberté d'une quantité donnée d'albumine, par un processus hydrolysant et non oxydant, analogue au processus ordinaire de dégradation des matières albuminoïdes. Or, dans ces conditions, ils ont obtenu, en opérant sur de l'albumine d'œuf, une petite quantité d'acide sulfurique, que l'on peut par conséquent estimer à juste titre avoir préexisté sous cet état dans la molécule (1). Fait intéressant, cette quantité d'acide sulfurique ainsi dosée pour un poids unité d'albumine, est rigoureusement du même ordre de grandeur que les quantités d'acide sulfurique conjugué obtenues par dégradation aseptique ou par dégradation physiologique intra-organique de la même albumine.

Peut-on, avec ces données, chercher à se rendre un compte approximatif du mécanisme habituel de la formation, ou mieux de la mise en liberté des complexes sulfoéthérés à partir de la molécule albuminoïde ?

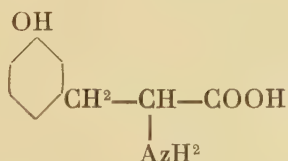
La transformation de la cystine en taurine, qui explique la présence de ce dernier corps dans les milieux physiologiques et, en particulier, dans la bile, permet déjà de prévoir que l'oxydation des groupements SS, puis SH encore attachés à un complexe aminé est possible, et même aisée, à l'aide des ressources chimiques dont dispose l'organisme :

1. Labbé et Vitry, Société de Biologie, 26 octobre 1907, p. 359.



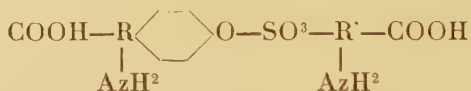
Mais, d'autre part, nous ne savons rien, ou encore fort peu de choses, sur les modes de liaison respectifs des groupements hétérogènes de la molécule albuminoïde ou celle des polypeptides.

Cependant, parmi les faits bien établis, on sait que la plupart des albumines contiennent un groupement tyrosinique quantitativement fort important. Or, la *tyrosine* est un acide hydroxyaminé aromatique, en d'autres termes un phénol correspondant à la formule suivante :



Il semble plausible de penser que cette tyrosine est le générateur de tous les corps à fonction phénolique isolés de la dégradation albuminoïde ; mais on ignore absolument quel est le mode de liaison intermoléculaire par lequel le groupement OH se trouve engagé dans le réseau contextural albumineux. Il est fort vraisemblable d'imaginer que la fonction phénolique OH est neutralisée (dans ses allures chimiques) et protégée (contre les réactifs), par une combinaison, une éthérification préalable, avec une molécule d'acide sulfurique. Cette hypothèse n'exclut pas,

comme on le voit, la possibilité de considérer la fonction phénolique comme un simple chaînon de la chaîne extraordinairement complexe que comporte la molécule d'une albumine sulfurée. On peut, par un raisonnement correct au point de vue de la théorie chimique, imaginer que cet éther acide d'un acide aminé oxy-aromatique, est lui-même neutralisé, c'est-à-dire rattaché (1) à un nouveau radical organique, ce qui peut se représenter graphiquement par le schéma suivant :



La simple action hydrolysante des ferments ou des acides est susceptible, comme on le sait, de restituer à la liberté l'éther sulfurique acide, tel qu'on le connaît sous sa forme urinaire définitive. Une action chimique plus énergique peut mettre ultérieurement en liberté l'acide sulfurique lui-même. Cette manière de voir se trouve actuellement appuyée au point de vue chimique par l'expérience de Labbé et Vitry ci-dessus relatée.

Si cette hypothèse ne venait point à se vérifier par la suite, on peut, par une autre conception, attribuer à la cystine elle-même qui forme, objectivement et sans contestation possible, une proportion importante de la molécule albuminoïde, le rôle de se transformer (par un mécanisme d'oxydation tout à fait analogue à celui qui la convertit en taurine), et pour une portion toujours la même dans des conditions physiologiques comparables, en sulfates acides de la formule urinaire usuelle.

1. Comme le serait un éther sel, mixte, neutre.

Pour montrer, dans ses détails, la réalité de ces hypothèses, il faudrait encore réaliser certaines expériences physiologiques extrêmement délicates : mais, quoiqu'il en soit, il ressort de tout ce que nous avons exposé dans ce chapitre, que les parties constituantes des sulfo-éthers : phénol, paracrésol, indoxyle, etc., et acide sulfurique, proviennent des albumines, et de leur dégradation.

Tout, jusqu'à plus ample informé, nous engage à rejeter l'hypothèse d'une sulfoconjugaison avec des phénols à l'état libre d'un acide sulfurique également libre et circulant à cet état dans l'organisme. Il y a là une invraisemblance d'ordre à la fois chimique et physiologique.

En effet nous ne pouvons guère supposer que, même un instant, des produits comme le phénol ordinaire, ou les crésols entrent à l'état libre dans l'organisme. Ils ont une causticité qui produirait, d'emblée, de graves désordres.

D'autre part l'étherification, au point de vue chimique, est un phénomène qui exige un milieu privé d'eau ou du moins très pauvre en eau, ou des conditions d'acidité élevée. Ces conditions sont absolument inverses des conditions physiologiques ordinaires. Enfin, il n'existe aucun fait précis qui autorise à penser, conformément à l'opinion de certains auteurs, que la cellule et le parenchyme hépatiques contiennent des enzymes susceptibles de mener à bien la sulfo-conjugaison des molécules phénoliques.

CHAPITRE II

Formation des Sulfo-Ethers dans l'Organisme

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, la façon dont peuvent se former les sulfo-éthers aux dépens des albumines lorsqu'on décompose ces albumines au moyen des agents chimiques. Il nous reste maintenant à étudier la formation de ces mêmes sulfo-éthers dans l'organisme.

Pour cela, la première chose à faire est d'envisager l'action des divers réactifs que va rencontrer la molécule d'albumine au cours de son passage dans cet organisme, et, particulièrement dans le tube digestif.

Or, les recherches de Salaskin (1), Larow (2), et de nombre d'autres auteurs allemands, ont démontré que, contrairement à l'opinion de Kühne, les sucs digestifs décomposent très rapidement et très facilement jusqu'à un stade assez avancé, les albumines soumises à leur action. C'est ainsi que, dans la digestion stomacale, la pepsine, à elle seule, produit une désagrégation aussi complète que celle due à l'action *in vitro* des acides, et donne naissance aux mêmes

1. Salaskin, *Zeitsf. phy. Ch.* XXXII, p. 592.

2. Larow, *Idem.* Ch. XXX, p. 312.

corps ; en particulier aux acides de la série aromatique : tyrosine, tryptophane et phenylalanine.

Dans l'intestin, la trypsine et l'érepsine produisent les mêmes effets avec une intensité encore plus grande. D'ailleurs, cette décomposition de l'albumine par les ferments digestifs est, non seulement possible, mais même indispensable pour que l'absorption puisse se produire, ainsi que l'ont établi les travaux de Kutscher, Seemann et Lœwi (1) :

Cette décomposition peut-elle aller plus loin ? Deux ordres de fait permettent de résoudre cette question par l'affirmative :

1^o La constatation de la présence de corps aromatiques dans l'intestin.

2^o La présence de sulfo-éthers dans les matières fécales.

Les corps aromatiques (phénols, indol et scatol) ont été trouvés par Ernst dans l'iléon et le gros intestin d'un chien sacrifié quatre heures après un repas de viande, et leur présence dans le tube digestif a été signalée également par Porcher. Quant aux sulfo-éthers fécaux, leur existence, constatée, déjà par Baumstark (3) a été mise hors de doute par les dosages précis de Labbé et Vitry (4).

Ces auteurs, opérant sur les matières fécales des vingt-quatre heures, ont trouvé, chez trois sujets différents :

1. Kutscher et Seemann. *Zeits f. phys.*, ch. XXXIV, p. 528.

2. Ernst. *Zeits f. phys.*, ch. XVI, p. 216.

3. Baumstark. *Arch. f. Verdauungs Krankheiten*, IX, p. 201.

4. Labbé et Vitry. Société de Biologie, 15 juin 1907,

1^{er} sujet : 0 gr. 00471 de S. E. exprimés en SO^4H^2

2^e sujet : 0 gr. 01309 —

3^e sujet : 0 gr. 0174 —

Il est donc hors de doute que les albumines peuvent arriver, dans le tube digestif, jusqu'à un stade de désagrégation avancé, et notamment jusqu'à la formation de dérivés sulfo-conjugués. En revanche, les opinions diffèrent au sujet des causes qui produisent ces décompositions ultimes. Les uns, à la suite de Baumann, les attribuent exclusivement à l'action des microbes intestinaux ; les autres, et en particulier Labbé et Vitry, qui les premiers ont approfondi cette importante question, admettent que la formation des sulfo-éthers est un aboutissant normal de la désagrégation aseptique des albumines, et qu'il n'est nul besoin, pour l'expliquer, de faire intervenir les microbes intestinaux.

Cette dernière théorie est vérifiée par un certain nombre d'expériences *in vitro* : Jaffé, Salkowski, Hoppe-Seyler (1) ont réussi à produire l'indican dans des digestions aseptiques d'albumine. Il est vrai que leurs recherches n'ont porté que sur l'indican, et que, d'autre part on a contesté le caractère d'aseptie absolue de leurs expériences. Mais, tout récemment, Labbé et Vitry, dans une expérience en milieu rigoureusement aseptique, dont nous donnons en note le compte rendu (2), et que nous avons eu déjà l'occasion de citer

1. Rapporté par Labbé et Vitry. S. Biologie, 26 octobre 1807. Voir Jaffé. *Centralbl. f. Med. Wess.* 1872, p. 31, Salkowski, *id.*, 1876, p. 46. Hoppe-Seyler. *Arch. de Physiol.*, 1816, p. 12.

2. « Nous avons fait digérer deux blancs d'œuf par du suc pancréatique artificiel dû à l'obligeance du Dr Hallion... Après

dans le chapitre précédent, ont prouvé définitivement la réalité de la formation des sulfo-éthers dans la digestion artificielle et aseptique des albumines.

L'expérimentation physiologique, elle aussi, en démontrant la persistance des sulfo-éthers dans l'urine des sujets (hommes ou animaux) réduits ou soumis au jeûne, confirme encore l'opinion de Labbé et Vitry. Nous reparlerons ultérieurement, à propos des rapports entre l'élimination des dérivés sulfo-conjugués et l'alimentation, de cette persistance, actuellement hors de discussion, des sulfo-éthers dans le jeûne.

Enfin, la clinique elle-même est ici d'accord avec la chimie et la physiologie. En effet, de nombreux auteurs notamment Senator (1), Blumenthal (2), Hochsinger (3), Kahane) ont constaté la présence de l'indican dans l'urine de sujets atteints de maladies consomptives, et qui, par conséquent, se nourrissaient aux dépens de leurs albumines cellulaires ; albumines dont la destruction intra-organique n'a évidemment rien à voir avec les phénomènes de fermentation et de putréfaction intestinales.

Il est vrai que les consommations coexistent souvent (et notamment dans les cas de cancer du pylore, fréquemment notés dans les observations dont nous venons de parler) avec des suppurations intra-organiques. On a voulu voir

cinq jours de digestion aseptique à 37° nous avons pu doser dans le mélange 0 gr. 00647 d'acide sulfurique combiné sous forme d'éthers. La quantité d'albumine sèche mise en œuvre était approximativement de 7 gr. 62... » Labbé et Vitry. Société de Biologie, 26 octobre 1907.

1. Senator. *Centralbl. f. Med., Wess*, 1877.

2. Blumenthal. *Berl. Klin. Woch.*, 1899.

3. Hochsinger. *Maly's*, 1898.

dans ces suppurations l'origine des sulfo-éthers urinaires constatés.

Cette explication, à la rigueur plausible, quoique discutable, pour les consommations consécutives à des affections suppuratives, ne saurait en aucun cas être valable pour celles provoquées par l'inanition.

Quoiqu'il en soit, étant donné que les sulfo-éthers peuvent se produire aseptiquement dans l'organisme ; et que, d'autre part, ils existent normalement dans le tube digestif, il est logique de penser que la seule action aseptique des sucs digestifs sur l'albumine peut suffire à les y produire.

Cependant, les matières fécales en contiennent relativement peu. Les dosages, cités plus haut, de Labbé et Vitry, signalent en effet, des quantités très faibles (0 gr. 0047, 0 gr. 013, 0 gr. 0174) de sulfo-éthers fécaux alors que les quantités correspondantes, chez les mêmes sujets, de sulfo-éthers urinaires étaient beaucoup plus fortes (0 gr. 124, 0 gr. 179, 0 gr. 179).

Cette constatation, jointe à la persistance de ces mêmes sulfo-éthers dans les cas d'inanition, conduit à se demander si le véritable, ou, du moins, le principal centre de leur formation est bien le tube digestif. En effet, s'il en était ainsi, les sulfo-éthers qui passent dans l'urine devraient être absorbés par l'épithélium intestinal au niveau, ou au-dessous de leur lieu de formation. Or, les sulfo-éthers introduits tout formés dans l'intestin ne se retrouvent pas dans l'urine. Cette notion résulte d'expériences de Labbé et Vitry démontrant que, avec des régimes rigoureusement identiques, l'ingestion de 0 gr. 10 et de 0 gr. 15 d'aseptol (acide

orthophenol-sulfonique) n'a aucune influence sur la quantité des sulfo-éthers éliminés par l'urine : (1)

Moyenne des
S. E. par jour

PREMIER SUJET : 2 litres de lait pendant 4 jours : 0 gr. 1054

Même régime pendant 2 jours + 0 gr. 10 d'aseptol : 0 gr. 1185

DEUXIÈME SUJET : 3 litres de lait pendant 4 jours : 0 gr. 1349

Même régime pendant 3 jours + 0 gr. 15 d'aseptol : 0 gr. 1348

Or, on ne voit pas bien la raison pour laquelle l'épithélium intestinal ferait un choix, parmi les sulfo-éthers qui lui sont offerts, pour absorber les uns à l'exclusion des autres.

Il est donc probable, et d'ailleurs ceci est en accord avec les considérations chimiques développées dans le chapitre précédent, que les sulfo-éthers se forment en réalité, pour la plus grande partie, dans l'intimité même des tissus, par suite des phénomènes normaux du métabolisme des albumines sulfurés.

En tout cas, ce qu'il est permis d'affirmer, c'est que ces sulfo-éthers, produits normaux de la désagrégation aseptique des albumines, s'éliminent en majorité par l'urine.

C'est cette question de l'élimination urinaire des sulfo-éthers chez les sujets normaux que nous allons maintenant étudier.

1. Labbé et Vitry. Société de Biologie, 28 juillet 1906.

CHAPITRE III

Les Sulfo-Ethers Urinaires chez l'homme sain

La présence des dérivés sulfo-conjugués dans l'urine normale est un fait universellement reconnu. Les précis d'urologie admettent, en général, pour leur quantité de larges limites normales, pouvant aller de 0 gr. 09 à 0 gr. 62 (1). Ce dernier chiffre, disons-le tout de suite, nous paraît dépasser de beaucoup la moyenne normale de l'élimination.

Si nous cherchons en effet, dans les auteurs qui se sont livrés à des dosages de sulfo-éthers, des chiffres plus précis, nous trouvons un maximum moins élevé. C'est ainsi que van der Velden, cité par Combe, admet une élimination normale de :

0 gr. 10 à 0 gr. 15 par jour (2).

Combe (2), lui-même, chez un sujet normal, trouve une élimination de 0 gr. 152 par vingt-quatre heures.

1. Hugounenq. Précis de Chimie Physiologique et Pathologie que 2^e édition, 1903, p. 491. — Ces chiffres, comme tous ceux que nous citerons par la suite, expriment la quantité d'acide sulfurique entrant dans la constitution des S. E.

2. Combe, *loc. cit.*, p. 215.

3. V. der Velden. *Virch. Arch.*, n° 72, p. 350.

Guerbet, de Rouen, chez deux sujets normaux, suivis pendant six jours chacun, et soumis à des régimes identiques, trouve une moyenne d'élimination de :

0 gr. 144 pour l'un et de 0 gr. 145 pour l'autre.

Le même auteur, chez quatre autres sujets dont les régimes sont inconnus obtient une moyenne un peu plus forte de : 0 gr. 185 (1).

Enfin, si l'on prend les chiffres des 66 analyses pratiquées par Labbé et Vitry sur un sujet normal, on trouve une moyenne encore un peu plus forte soit : 0 gr. 215 (2).

Chez l'enfant la quantité des sulfo-éthers est beaucoup plus faible. Sénator (3) Rovighi (4) et Van der Velden (5) donnent les chiffres suivants :

Nouveau-né.....	0
1 à 5 ans.....	0,05 à 0,08
5 à 15 ans.....	0,08 à 0,1

L'absence de dérivés sulfo-conjugués dans l'urine des nouveau-nés, signalée par cet auteur, nous paraît assez difficile à admettre. Le fait que Sénator n'a rien trouvé s'explique peut-être par la difficulté de recueillir, chez l'enfant qui vient de naître, une quantité suffisante d'urine, et de doser, dans le peu que l'on arrive à obtenir, la quantité très faible de dérivés sulfo-conjugués qui doit s'y trouver.

1. Guerbet. Sur les S. E. Ur. Soc. Biologie, 16 février 1907:

2. Labbé et Vitry. *Revue de médecine*, 10 août 1906.

3. Sénator. *Zeits f. phys.*, ch., IV, p. 1.

4. Rovighi. *Idem*, XVI, p. 31.

5. V. der Velden. *Virch. Arch.*, n° 72, p. 350.

Cette quantité, doit en effet être fort minime, si l'on en juge par les chiffres que publie Rivet dans sa thèse, et qui s'appliquent à de tout jeunes enfants (1) :

S. E.			
Enfant de	6 mois, pesant 6 kgr.	200....	o gr. 006
»	13	» 8 kgr.	150.... o gr. 017
»	14	» 6 kgr.	 o gr. 014
»	26	»	 o gr. 048

Ces quantités sont, comme on voit, très faibles, et il est très possible que celles, encore plus faibles, qui doivent se trouver dans l'urine du nouveau-né, puissent passer inaperçues.

Certains auteurs ont voulu aller plus loin dans l'étude de l'élimination urinaire des sulfo-éthers chez les sujets sains, et la décomposer en ses divers éléments. Citons à titre documentaire les quantités moyennes d'indol (2), phénol et scatol données par Combe pour les vingt-quatre heures (3).

Phénol.....	o gr. 015 à o gr. 030
Indol.....	o 010 à o 025
Scatol.....	o 010 à o 015

Pöhl, de son côté, a recherché les variations d'élimination aux diverses heures de la journée (4) :

1. Rivet. Thèse faculté de Paris, p. 79.

2. L'indol pas plus que le scatol n'existe dans l'urine. On n'y trouve que son dérivé, l'acide indoxysulfurique, ou indican. C'est évidemment à ce corps que doivent se rapporter les chiffres donnés par Combe ?

3. Combe. *Loc. cit.*, p. 266 et suiv.

4. Pöhl. *Petersb. med. Woch.*, LXXLII, p. 50.

8 heures du matin...	0 gr. 061	p. 1000 cmc. d'ur.
midi.....	0	027
8 heures du soir.....	0	147

Ces derniers chiffres sont intéressants, en ce sens qu'ils nous montrent, par leur diversité, que, seule, une analyse portant sur la totalité des urines des vingt-quatre heures peut donner des résultats exacts. Mais ils n'ont, par eux-mêmes, de même que les chiffres donnés par Combe, et relatifs aux phénol, indol et scatol, qu'un intérêt pratique plus limité; aussi nous en tiendrons-nous aux moyennes portant sur la quantité totale de sulfo-éthers par vingt-quatre heures.

Nous avons vu qu'elles sont assez variables. Les dosages relatifs aux sujets adultes donnent en effet, et seulement pour des moyennes, des chiffres allant de 0 gr. 10 (Van der Velden) à 0 g. 215 (Labbé et Vitry). De même, chez les enfants, quoique les résultats de Sénator et Rivet soient assez difficilement comparables, en raison des larges limites d'âge données par le premier auteur, il semble bien que les chiffres donnés soient assez différents.

En effet, on trouve dans Sénator :

de un à cinq ans... S. E. : de 0 gr. 05 à 0 gr. 08
et dans Rivet :

à treize mois : 0 gr. 017 et à vingt-six mois : 0 gr. 048

Ces différences de chiffres n'ont d'ailleurs rien d'étonnant. Nous savons en effet, comme l'ont fait remarquer Marcel et Henri Labbé dans leurs études sur les matériaux de l'urine (1), que les éléments normaux de la sécrétion

1. M. et H. Labbé. *Presse médicale*, 3 décembre et 13 juillet 1904 et 11 février 1905.

urinaire sont susceptibles de variations considérables, selon la nature et la quantité de l'alimentation. Il est logique qu'il en soit de même pour les sulfo-éthers. C'est de cette question que nous allons maintenant nous occuper.

Influence de l'alimentation sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

Ce sont H. Labbé et Vitry (1) qui, les premiers, ont étudié d'une façon systématique les relations étroites qui existent entre l'alimentation et l'élimination des sulfo-éthers, et nous aurons souvent, au cours de ce chapitre, à nous appuyer sur leurs expériences.

Nous étudierons tout d'abord l'élimination des sulfo-éthers dans le jeûne, puis les variations de cette élimination sous l'influence des modifications de l'alimentation azotée, à laquelle elle est étroitement liée ; enfin nous verrons ce qu'il faut penser des prétendues influences exercées par certains aliments tels que les aliments gras et les hydrocarbonés.

1° Les sulfo-éthers dans le jeûne. — L'animal en état de jeûne se nourrit aux dépens de ses propres substances, et, en dernier lieu, aux dépens de ses albumines cellulaires. (2) Si donc les sulfo-éthers proviennent de la désagrégation des albumines, ils devront persister malgré le jeûne. Si, au contraire, ils prennent naissance par suite des putréfactions intestinales des albumines alimentaires, ils devront, logiquement, disparaître.

1. Labbé et Vitry. Soc. de Biologie, 7 avril 1906 ; et *R. de Médecine* 10 août 1906.

2. Roger : *Alimentation et digestion*, p. 133.

Or, c'est la première éventualité qui se réalise. Van der Velden (1) et Salkowski (2), chez des chiens soumis au jeûne pendant cinq jours, ont constaté, à côté de la disparition des phénols urinaires, une simple diminution de l'indican. Müller (3), dans l'observation du jeuneur Cetti, constate également une diminution de l'indican, mais une augmentation des phénols. Blumenthal (4) a signalé les mêmes faits chez des lapins réduits à la famine. Sénator (5), Bourget de Lauzanne (6) et Salkowski (7) ont observé les mêmes phénomènes sur des malades condamnés à l'inanition par des cancers pyloriques. Enfin, Labbé et Vitry (8), dans des expériences très précises portant sur des chiens inanitiés jusqu'à la mort, ont établi la persistance indiscutable de quantités notables de sulfo-éthers. En effet, les quantités les plus faibles qu'ils ont observées ont été

Chien I : 0 gr. 0221

Chien II : 0 gr. 0131 ;

et les plus fortes :

Chien I : 0 gr. 0515

Chien II : 0 gr. 0488.

Ces quantités sont, on le voit, très appréciables.

Les défenseurs de la théorie qui attribue la formation des sulfo-éthers aux putréfactions intestinales ont cherché à expliquer la persistance de ces dérivés dans le jeûne par ce fait qu'il subsiste même dans le jeûne à l'intérieur

1. V. der Velden. *Virchow's. Arch.*, LXX, p. 343.

2. Salkowski. *Deuts. chem. gesell.*, 1876, p. 408.

3. Müller. *Berl. Klin. Woch.*, 1887, p. 308.

4. Blumenthal. *Charité Annalen*, XXVII, p. 124.

5. Sénator. *Centralbl. f. med. Woch.*, LXXVII, p. 70.

6. Combe. *loc. cit.*, p. 56.

7. Salkowski. *Zeits. f. phys.*, ch. X, p. 266.

du tube intestinal des matières albuminoïdes susceptibles de subir la putréfaction, matières provenant des sucs intestinaux et pancréatiques, de la bile, des déchets épithéliaux, et des hémorragies, fréquentes dans l'inanition (1). Cette explication est purement hypothétique, et s'accorde fort mal avec le fait, constaté dans leurs expériences par Labbé et Vitry, du parallélisme rigoureux entre la quantité des sulfo-éthers et celle de l'azote urinaire total qui provient, lui, sans contestation possible, de la destruction intra-organique des albumines cellulaires.

Il suffit, pour constater ce parallélisme de citer quelques-uns des chiffres de sulfo-éthers correspondant à des quantités progressivement croissantes d'azote urinaire :

Chien I		Chien II	
Azote total	S. E.	Azote total	S. E.
2 gr. 21	0 gr. 0.216	1 gr. 40	0 gr. 013
2 gr. 51	0 gr. 0.245	1 gr. 75	0 gr. 016
2 gr. 90	0 gr. 0.282	3 gr. 41	0 gr. 019
4 gr. 98	0 gr. 0.510	5 gr. 11	0 gr. 048

Il paraît donc bien démontré que la persistance indiscutable des sulfo-éthers dans le jeûne est liée à la destruction de l'albumine cellulaire, résultant de l'inanition.

Influence des variations de l'alimentation azotée sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

Voyons maintenant comment vont se comporter les dé-

1. Labbé et Vitry. Soc. de Biologie, 27 avril et 22 juin 1907.

2. Combe. *loc. cit.*, p. 60.

rivés sulfo-conjugués relativement aux variations de l'alimentation azotée.

Labbé et Vitry, dans un article paru dans la *Revue de Médecine* du 10 août 1906, nous donnent à ce sujet les renseignements les plus complets, Sur un homme sain, laissé en expérience pendant soixante-six jours, et soumis à des régimes d'une durée de quatre jours dont la teneur en albumines était exactement calculée, ils ont constaté la proportionnalité très nette entre la quantité moyenne de sulfo-éthers éliminés pour chaque régime, et la teneur de ce régime en albumines (1). Voici quelques-uns de leurs chiffres choisis de manière à présenter une quantité à peu près régulièrement croissante d'albumine :

Teneur des Régimes en albumine	Moyenne correspondante des S E
—	—
65 gr. 22	o gr. 179
77 gr.	o gr. 200
81 gr.	o gr. 232
89 gr.	o gr. 241
100 gr.	o gr. 260

Au-dessus de 100 grammes d'albumine la proportionnalité cesse généralement. La quantité de sulfo-éthers éliminés arrive même à devenir moindre, bien que la surcharge alimentaire impliquée par un tel régime doive être éminemment favorable aux putréfactions intestinales.

1. Dans de récents travaux les mêmes auteurs ont montré, de même, l'influence très nette de l'alimentation sur l'élimination urinaire de l'indican, considéré isolément.

Cette quantité n'est plus, en effet, que de 0 gr. 239 pour un régime comportant 155 grammes d'albumine.

Cet arrêt de la proportionnalité peut d'ailleurs s'expliquer facilement par ce fait que l'organisme, à la disposition duquel est mis un régime aussi riche (dans l'espèce 500 gr. de pain, 400 gr. de macaroni, 300 gr. de gruyère, 75 gr. de beurre) choisit de préférence, parmi les éléments de ce régime les aliments non azotés, et laisse inutilisée une partie des albumines moins aisées à dégrader. L'organisme fait ainsi ce que Labbé et Vitry ont appelé l'*épargne azotée* ; ceci sans préjudice des troubles digestifs que peut provoquer un régime trop abondant, et qui sont capables à eux seuls de diminuer le taux de l'assimilation.

Quoi qu'il en soit, pour des régimes normaux, la proportionnalité est nette ; et nous en trouvons la confirmation dans des chiffres publiés par des auteurs qui se plaçaient pourtant, dans leurs expériences, à un tout autre point de vue.

C'est ainsi que Backmann (1), étudiant l'action respective des œufs et de la viande sur l'élimination des sulfo-éthers obtient les résultats suivants :

Pour nourriture ordinaire : S. E ;	0 gr. 167
Nourriture ordinaire plus 200 gr. œufs	0 gr. 184
Nourriture ordinaire plus 120 gr. viande	0 gr. 234

L'augmentation est nette encore que l'on ait des raisons de suspecter la fixité de ce que Backmann qualifie simplement de *nourriture ordinaire*.

1. Backmann, *Zeits f. Klin. Med.*, XLIV, p, 409.

Nous trouvons d'autre part, dans Combe (1), des dosages relatifs à deux sujets dont nous sommes autorisés à soupçonner les différences de régime :

l'un, M. G... *appétit médiocre* élimine : S. E : 0 gr. 240
et l'autre, M. de S. M... *gros mangeur* 0^g gr. 490

Quantité considérable et qui laisse supposer que le sujet usait effectivement de ses facultés de gros mangeur. Nous sommes d'ailleurs renseignés à ce sujet par ce fait que le sujet G... éliminait 9 gr. 56 d'azote total urinaire ; et le sujet de S. M. 28 gr. 94.

Enfin, nous trouvons dans la thèse de Rivet (2) qui, lui, a étudié systématiquement la question chez des enfants sains, les résultats suivants :

1 ^{er} enfant absorbant	29 gr. 4 d'alb. S. E. :	0,006
2 ^e —	33 gr. 6 —	0,017
3 ^e —	35 gr. —	0,014
4 ^e —	91 gr. —	0,048

Nous voyons encore ici que les enfants 1, 2 et 3, qui ingèrent moins d'albumine éliminent beaucoup moins de sulfo-éthers que l'enfant n° 4 dont le régime est beaucoup plus chargé en matières albuminoïdes.

Il résulte donc de tout ce qui précède que, chez le sujet sain, la quantité des sulfo-éthers éliminés est sensiblement proportionnelle à celle de l'albumine, et par conséquent de l'azote ingéré. Cette proportionnalité, établie par Labbé et Vitry, peut être exprimée par un coefficient, auquel nous

1. Combe, *loc. cit.*, p. 214 et 215.

2. Rivet. Thèse facult. 1907.

proposons d'attacher leur nom. Ce *coefficient* *Labbé-Vitry*

$$\frac{\text{S E (exprimés en ac. sulf.)} \times 100}{\text{Az. alimentaire}}$$

exprime la quantité de sulfo-éthers urinaires qui serait proportionnelle à une quantité d'azote ingérée supposée égale à 100 grammes. D'après tout ce que nous avons dit, il est facile de prévoir que ce coefficient restera sensiblement fixe, chez le sujet sain, tant que les quantités d'azote alimentaire ne seront pas assez considérables pour dépasser la capacité d'assimilation (c'est-à-dire, approximativement, ne dépasseront pas 16 gr. d'azote, ce qui correspond sensiblement à 100 gr. d'albumine).

La valeur moyenne de ce coefficient, dans les expériences de Labbé et Vitry portant sur des régimes dont la teneur en albumine est inférieure à 100 grammes, est de 1, 67. Nous verrons plus tard, dans nos expériences personnelles, que cette valeur baisse sensiblement, en même temps que celle du coefficient d'absorption, chez les malades qui assimilent mal ; il en résulte qu'il doit y avoir une relation entre la quantité des sulfo-éthers urinaires et la valeur réelle de l'assimilation.

Relations entre les éliminations urinaires des sulfo-éthers et de l'azote total

Nous avons déjà constaté cette relation dans l'expérience de Labbé et Vitry sur des chiens soumis au jeûne. Nombre d'auteurs d'ailleurs l'ont signalée.

Amann, admet en effet, chez le sujet sain, la proportion-

nalité directe entre les quantités de sulfo-éthers et d'azote total éliminées par l'urine. Il a représenté cette proportionnalité par un coefficient, auquel Combe, pour lui en rapporter l'honneur, a proposé de donner son nom.

$$\frac{S. E \times 100}{Az. Ur.}$$

Ce *coefficient d'Amann* donne, pour les relations entre les sulfo-éthers et l'azote urinaire total, les mêmes renseignements que celui de Labbé et Vitry, pour les relations entre les sulfo-éthers et l'azote alimentaire. Amann admet sa quasi fixité, chez l'homme sain, puisqu'il lui assigne une valeur moyenne variant de 1,4 à 1,5 (1).

Guerbet (de Rouen) (2) reconnaît lui aussi la proportionnalité, chez le sujet sain entre les sulfo-éthers et l'azote total urinaires.

Chez deux sujets soumis à des régimes variés pendant six jours, il trouve, en effet, pour ne citer que les chiffres correspondant aux variations d'azote urinaire les plus importantes :

Sujet J :

Pour	8 gr. 67 d'Az. T. :	0 gr. 114 de S. E. :	Coefficient :	1,31
—	14 gr. 55 —	0 gr. 172 —	—	1,16

Sujet M :

Pour	9 gr. 10 d'Az. T. :	0 gr. 124 de S. E. :	Coefficient :	1,36
—	15 gr. —	0 gr. 18 —	—	1,20

Chez des sujets différents, dont les urines n'ont été analysées que pour une journée seulement, la proportion se maintient encore, d'un sujet à l'autre :

1. Combe. *loc. cit.*, p. 272.

2. Guerbet. Société de Biol. 16 février 1907, p. 253.

Sujet F : 12 gr. 80 d'az. T. : S. E. 0,154, Coefficient. 1,20
 D : 16 gr. 16 — 0,21 — 1,29

Sur dix-neuf coefficients calculés par Guerbet, le plus faible est de 0,98 et le plus fort de 1,36.

Nous trouvons enfin dans Combe (1), (observation de M. B : *personne en parfaite santé*) une valeur à peu près identique.

Az. T. : 10,8 S. E. : 0,152 C. 1,14.

Remarquons enfin que le coefficient de Labbé-Vitry, calculé chez un sujet sain et que nous avons cité plus haut, suppose, chez ce sujet, un coefficient d'Amann un peu plus élevé. Ces deux coefficients sont, en effet, calculés avec un numérateur identique, tandis que le dénominateur de celui de Labbé-Vitry = Az. al. est forcément plus fort, ou au moins égal au dénominateur = Az. ur. qui sert à calculer le coefficient d'Amann.

Nous pouvons en conclure que, chez le sujet étudié par Labbé et Vitry, le coefficient d'Amann devait être au moins égal à 1,67, et probablement un peu supérieur.

Nous avons d'ailleurs nous même trouvé, dans nos observations personnelles, des coefficients d'Amann légèrement supérieurs à ceux donnés par Amann lui-même et Guerbet ; mais, quoi qu'il en soit de la valeur absolue de ce coefficient nous avons constaté, dans tous les cas, que les quantités qui le déterminent ; c'est-à-dire les sulfo-éthers urinaires et l'azote total, ont toujours présenté des variations parallèles.

1. Combe *loc. cit.*, 215.

Les partisans de la formation des sulfo-éthers sous l'influence de la putréfaction intestinale, tout en reconnaissant cette proportionnalité indiscutable, cherchent à l'expliquer en disant que l'absorption de grandes quantités d'albumine augmente à la fois l'assimilation de l'azote et les putréfactions intestinales, faisant croître ainsi du même coup et proportionnellement, les quantités d'azote et de sulfo-éthers dans les urines.

Deux faits contredisent cette explication :

1° Le maintien de la proportionnalité entre l'azote urinaire et les sulfo-éthers chez les chiens soumis au jeûne par Labbé et Vitry (voir chiffres page 38).

2° La diminution de la quantité de sulfo éthers éliminés par rapport à celle de l'albumine ingérée, lorsque cette dernière quantité dépasse un certain chiffre (nous avons également déjà parlé de cette question).

En conclusion, il apparaît que la proportionnalité bien établie entre les quantités d'azote total urinaire et celles des dérivés sulfo-conjugués est indépendante du mode, et du lieu de désagrégation de l'albumine dans l'organisme.

Rapports de l'acide sulfurique des sulfo-conjugués à l'acide sulfurique des sulfates

C'est le premier des rapports dont on se soit occupé à propos des sulfo-éthers. Il a été étudié par Baumann qui l'exprimait par le coefficient qui porte son nom :

$$\frac{\text{ac. sulf. des sulfates ur.}}{\text{ac. sulf. des sulfo-conjugués ur.}}$$

Combe et Amann (1) ont pris l'habitude de renverser ce coefficient, et de le multiplier par 100 ; sous cette nouvelle forme il indique la proportion de l'acide sulfurique des sulfo-conjugués pour 100 grammes de l'acide sulfurique des sulfates. D'après ces auteurs la valeur moyenne de ce coefficient ainsi renversé serait de 10 : mais, de leur propre aveu, cette valeur est très variable sous la seule influence de la teneur en soufre de l'alimentation (2). Cette dernière est en effet loin d'être fixe.

En effet, sans parler des variations des sulfates ingérés sous leur forme minérale, on sait que la teneur en soufre des albumines n'est pas constante. Elle peut varier de 0 gr. 20 à 2 grammes 0/0, alors que la teneur en azote ne varie guère que de 15 à 16 0/0 (3). Il en résulte que le coefficient de Baumann serait beaucoup plus susceptible de nous renseigner sur les variations des sulfates urinaires que sur celles des sulfo-éthers.

Aussi souscrirons-nous aux conclusions de Schmitz, déjà approuvées par Combe : « Il vaut mieux ne tenir compte que de la quantité absolue des sulfo-éthers urinaires, plutôt que de les comparer au soufre total, comme dans le Baumann » (4).

Influence des diverses sortes d'albumine sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

Nous venons de voir, en étudiant les variations des

1. Combe. *Loc. cit.*, p. 227.

2. *Ibidem.*, p. 270 et 271.

3. Combe. *Loc. cit.*, p. 270.

4. Schmitz. *Zeits. f. phys. C.* XIX, p. 384.

quantités de sulfo-éthers parallèlement à celles de l'azote ingéré ou de l'azote éliminé par l'urine, les relations qui existent entre ces diverses quantités. Labbé et Vitry ont voulu aller plus loin, et rechercher si la qualité de l'albumine ingérée n'avait pas une influence sur l'élimination des dérivés sulfo-conjugués. On sait, en effet, que le terme général d'albumine désigne toute une série de corps présentant des propriétés analogues ; mais dont les formules moléculaires peuvent présenter, tant par leur agencement que par la diversité des éléments qui s'y rattachent (soufre, phosphore), de très notables différences.

Il n'y a donc rien d'étonnant, *a priori*, à ce que des albumines différentes donnent, par leur décomposition, des quantités différentes de dérivés aromatiques et sulfurés, et par conséquent de sulfo éthers.

En effet, de l'étude attentive des effets produits par leurs divers régimes sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires, Labbé et Vitry ont conclu à la possibilité d'établir une table de proportionnalité de ces sulfo-éthers vis-à-vis de chaque albumine ingérée. Ils ont, en conséquence, pour leur sujet, établi cette table qui donne la quantité hypothétique de sulfo-éthers urinaires correspondant à 1 gramme de l'albumine des divers aliments.

Voici les principaux de ces « indices de sulfo-conjugaison » (1).

1 gr. d'alb. de pain	donne :	0 gr. 00.355	de S. E.
d'œuf		0 gr. 00.289	
— de viande	—	0 gr. 00.236	—
de lait		0 gr. 00.200	

1. Labbé et Vitry. *Revue de Médecine*, 10 août : p. 359.

Rappelons, à ce propos, que les mêmes auteurs, dans la digestion aseptique « in vitro » de l'albumine d'œuf ont trouvé un indice de sulfo-conjugaison de 0,0016, soit une quantité tout à fait comparable (1).

Ces chiffres n'ont évidemment rien d'absolu, et sont susceptibles de varier selon les capacités d'absorption des divers sujets. Ils n'en sont pas moins intéressants, et peuvent nous rendre compte de certaines particularités que présentent quelques albumines, et notamment celle du lait, au point de vue de leur influence sur la formation et l'élimination des sulfo-éthers.

Influence de divers autres aliments sur les sulfo-éthers urinaires.

Beaucoup d'auteurs, partant de ce principe que les sulfo-éthers urinaires dépendaient des putréfactions intestinales, ont étudié les rapports entre l'élimination de ces sulfo-éthers et l'ingestion de certains aliments qu'ils supposaient favoriser ou contrarier les fermentations digestives.

Nous allons passer rapidement en revue les divers aliments ainsi étudiés.

1^o **Aliments gras.** — Nasse, (2) augmentant de 500 gr. de graisse la ration alimentaire de deux chiens, nourris précédemment avec 1 kgr. de viande, voit la quantité de

1. Labbé et Vitry. Soc. de Biologie, 26 octobre 1907. p. 395.

2. Nasse. *Pflugers arch.*, XXI, p. 170.

sulfo-éthers urinaires passer, chez l'un de 0 gr. 155 à 0 gr. 284 ; et chez l'autre de 0 gr. 185 à 0 gr. 241 ; mais il ne nous dit pas si ce qu'il entend par graisse est bien de la graisse pure, ou simplement des déchets gras de viande de boucherie, contenant encore une quantité appréciable d'albumine.

Backmann (1), expérimentant chez l'homme, trouve les résultats suivants :

		S. E.
1 ^{er} sujet :	Nourriture ordin. —	0 gr. 237
—	+ 135 gr. beurre :	0 gr. 284
2 ^e sujet :	— —	0 gr. 1
—	+ 181 gr. crème :	0 gr. 193

Cette expérience ne paraît pas très rigoureuse, étant données les variations assez larges que peut comporter une « nourriture ordinaire ».

D'autre part, il ne faut pas oublier que le beurre et surtout la crème contiennent une proportion, assez faible il est vrai, mais appréciable d'albumine.

Les deux auteurs que nous venons de citer concluent naturellement à l'augmentation des sulfo-éthers sous l'influence des aliments gras ; mais Labbé et Vitry, qui ont étudié la même question, n'arrivent pas aux mêmes conclusions. Ils constatent, au contraire, que, tant que la quantité d'albumine demeure constante, les sulfo-éthers restent au même taux, malgré les variations de la graisse ingérée.

1. Backmann. *Zeits. f. Klin. Med.*, XLIV, p. 469.

C'est ce qui ressort des chiffres suivants (1) :

Régime avec 65 gr. d'alb. + 50 gr. graisse : S. E. 0 gr. 179.

— 67 gr. 2 — + 84 gr. 9 — S. E. 0 gr. 182.

Inversement, si la graisse ingérée reste fixe, les sulfo-éthers varient si l'albumine varie :

Régime avec 77 gr. 72 alb. + 91 gr. graisse : S. E. : 0 gr. 200.

— 109 gr. 97 — + 96 gr. 8 — S. E. : 0 gr. 247.

Les quantités de graisse alimentaire semblent donc n'avoir aucune influence sur l'élimination des sulfo-éthers.

Influence des aliments hydro-carbonés

D'après certains auteurs allemands, l'adjonction d'une quantité suffisante de farineux diminuerait notablement la proportion des sulfo-éthers d'un régime donné et ceci par suite de l'action antiseptique de l'acide lactique produit par leur fermentation intra-intestinale. Cela ressortirait des expériences déjà anciennes de Hoppe-Seyler (2) :

200 gr. de viande donnent : 0 gr. 287 de S. E.

200 gr. de viande + 200 gr. de farineux : 0 gr. 150 de S. E.

Le même résultat a été obtenu par Krauss (3) :

500 gr. de viande donnent : 0 gr. 163 de S. E.

500 gr. de viande + 500 gr. de farineux : 0 gr. 084 de S. E.

Or, cette action des farineux déjà mise en doute par Bier-

1. Labbé et Vitry. *Rev. de méd.*, 10 août 1906, p. 654.

2. Hoppe Seyler. *Zeits. f. phys. Ch.*, XII, p. 21.

3. Krauss. *Zeits. f. phys. Ch.*, XVIII, p. 173.

nacki (1) et Eisenstaedt (2) est niée formellement par Labbé et Vitry qui donnent, à l'appui de leur opinion, les chiffres suivants (3) :

S. E.

Régime avec 65 gr. 22 d'alb. et 211 gr. 4 d'hydro carbonés :	o gr. 1794
— 67 gr. 25 — 365 gr. 4 H. C.	o gr. 1827
Régime avec 71 gr. 25 d'alb. et 184 gr. 9 d'hydro carbonés :	o gr. 2037
— 73 gr. 25 — 545 gr. 5 —	o gr. 2073

Il est facile, en effet, d'après ces chiffres, de voir que, lorsque l'albumine reste fixe, les sulfo-éthers le restent également, en dépit des variations des hydrocarbonés.

Bien plus, lorsqu'on ajoute au régime un aliment contenant, avec une forte proportion d'hydrocarbonés, une proportion plus faible d'albumine, on voit les sulfo-éthers, loin de diminuer, augmenter proportionnellement au supplément d'albumine ingéré.

C'est ce qui ressort des chiffres suivants, dus aux mêmes auteurs :

Un régime de 400 gr. de pain et 300 gr. de viande donne 0 gr. 2241 de sulfo-éthers. A ce régime on ajoute 300 gr. de macaroni. Le chiffre des sulfo-éthers monte à 0 gr. 2457.

Or les 300 grammes de macaroni contiennent, outre 211 gr. 7 d'hydrocarbonés, 27 grammes d'albumine qui expliquent l'augmentation des sulfo-éthers.

1. Biernacki. *D. Arch. f. Kl. med.*, LIX, p. 310.

2. Eisenstaedt. *Arch. f. Verdauungskrankheiten*. III, p. 1557.

3. Labbé et Vitry. *Rev. de méd.*, 10 août 1906, p. 657 et 658.

L'action des matières hydro-carbonées, vis-à-vis des sulfo-éthers urinaires, ne paraît donc pas exister davantage que celle des graisses.

Influence de l'alimentation lactée sur les sulfo-éthers urinaires

L'influence du lait paraît plus effective, et est, par conséquent plus intéressante à étudier. Le lait a été, et est encore, considéré, très souvent à juste titre, comme l'aliment idéal pour les sujets dont l'estomac ou l'intestin est surmené ou infecté. On en avait fait, en outre, l'aliment antiputride par excellence : et, en effet, comme l'a démontré Roger, le régime lacté diminue la toxicité du contenu intestinal (1). De là sont nées de nombreuses expériences au sujet de son influence sur la production des sulfo-éthers, et leur élimination.

Or, le lait est un aliment complexe, comprenant, outre son sucre et ses matières grasses, des quantités importantes d'albumine (3 gr. 04 p 100 de caséine environ). Le lait devrait donc, logiquement, augmenter le taux d'élimination des sulfo-éthers urinaires. Cependant, Poehl (2) et Biernacki (3) ont vu les sulfo-éthers baisser dans la diète lactée, par rapport à la diète carnée. Il est vrai que ces auteurs ne spécifient pas en quoi consistent, au juste, ces diètes carnée et lactée.

Winternitz (4) arrive au même résultat dans des expé-

1. Roger, *loc. cit.*, p. 397.

2. Poehl, *Mahli Jahresbericht*, 1887, p. 277.

3. Biernacki, *Deuts. Arch. f. Klin. Med.*, 1892, p. 102.

4. Winternitz, *Zeits. f. phys.*, Ch. XVI, p. 463.

riences un peu plus précises, mais cependant incomplètes par suite du défaut d'indication de la quantité exacte de viande ingérée :

Viande plus un demi-litre de lait : S.-E: 0 gr. 268

» plus 1 litre de lait : — : 0 gr. 264

» plus 1 litre de lait : — : 0 gr. 236

L'abaissement du chiffre des sulfo-éthers n'est pas ici bien considérable ; et leur non-augmentation s'explique facilement par une diminution de la quantité de viande ingérée, ou par un défaut d'assimilation de l'azote, dû à ce que l'organisme a pu choisir de préférence aux albumines, parmi les aliments offerts, le sucre et les graisses contenus dans le lait.

Nous trouvons également, dans les travaux de Labbé et Vitry (1), des renseignements sur les relations du régime lacté et l'élimination des sulfo-éthers. Nous pouvons citer un régime composé de trois litres de lait suivi pendant trois jours, qui donne une moyenne d'élimination égale à 0 gr. 182 de sulfo-éthers. Or, un tel régime contient, d'après ces auteurs, 91 gr. 29 d'albumine ; et nous voyons, d'autre part, qu'un autre régime composé de pain, de beurre et d'œufs et contenant moins d'albumine, soit 89 gr. 72, donne, chez le même sujet, une quantité supérieure de sulfo-éthers ; soit 0 gr. 240. Il y aurait donc, dans le régime lacté diminution de sulfo-éthers, par rapport à l'albumine ingérée.

1. Labbé et Vitry. *Revue de médecine*, 10 août 1906, p. 662 et 663.

Nous avons, nous-même, obtenu un résultat analogue. Un de nos malades, le n° 13, qui prenait deux litres et demi de lait par jour n'a éliminé que la quantité relativement assez faible de 0 gr. 419 de sulfo-éthers, pour 8 gr. 20 d'azote urinaire.

En revanche, un autre, le n° 12, prenant deux litres de lait (R. 11) soit 64 grammes d'albumine, a présenté une élimination moyenne de 0 gr. 181 de sulfo-éthers pour 16 gr. 57 d'azote total. Cette quantité est à peine inférieure à celle : 0 gr. 187, éliminée avec le régime 9 (lait, viande et pain) qui donnait lieu à une excrétion d'azote à peu près identique de 10 gr. 46.

Faut-il conclure de tous ces faits que c'est grâce à son action antiputride que le lait fait légèrement baisser le chiffre des sulfo-éthers ?

Une telle conclusion serait en désaccord avec toutes les autres expériences précédemment citées. Il nous paraît plus conforme à la logique de ces expériences, d'admettre que cette influence du lait est due simplement à ce que son albumine spéciale est moins apte à donner naissance à des groupements sulfo-éthérés, c'est-à-dire qu'elle a un indice de sulfo-conjugaison un peu plus faible que la plupart des autres albumines ; fait d'ailleurs déjà signalé et prouvé analytiquement par Labbé et Vitry, dans un travail que nous avons cité.

Influence des repas secs et fractionnés

Pour en finir avec la question de l'influence des régimes sur l'élimination des sulfo-éthers, il reste à dire un mot de

l'influence des repas secs, indiquée par Schuman, et de celle des repas fractionnés, indiquée par Adrian.

Le premier, expérimentant sur lui-même, a vu ses sulfo-éthers, dont la moyenne était de 0 gr. 107 avec les repas secs, monter à 0 gr. 157 lorsqu'il buvait à ses repas (1). Ces résultats sont facilement explicables par ce fait que le régime sec, conseillé aux obèses, diminue en général l'absorption. D'ailleurs Schuman, ne s'étant pas soumis, pour faire ses expériences, à un régime fixe, il est permis de penser qu'il mangeait moins à ses repas secs qu'à ses repas ordinaires.

L'action des repas fractionnés a été signalée par Adrian (2) :

600 gr. viande en 1 fois :	S.-E.	0 gr. 275.	Az.	T.	19 gr. 7
—	4	—	0 gr. 217.	—	18 gr. 1

On voit qu'elle se traduit par une diminution à peu près parallèle des sulfo-éthers et de l'azote urinaire. Cette action ne semble donc pas des plus nettes.

En résumé, de tout ce qui précède, concernant l'influence des régimes sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires chez l'homme sain, il se dégage un fait essentiel :

C'est que le taux de l'élimination des sulfo-éthers urinaires est soumis à l'influence très nette de l'alimentation

1. Schuman. *Wien. Klin. Woch.*, 1901, p. 10.

2. Adrian. *Zeit. f. phys. Chim.*, XVII, p. 628.

azotée et proportionnel à l'azote réellement assimilé, évalué par dosage de l'azote urinaire total.

Quant aux influences spéciales des autres aliments, elles paraissent dues, lorsqu'elles existent, soit aux proportions parfois encore appréciables d'albumine que contiennent ces aliments, et aux qualités de ces diverses albumines, soit à l'épargne azotée qu'ils permettent à l'organisme de réaliser, grâce au choix que fait cet organisme, parmi les aliments mis à sa disposition, des éléments non azotés.

CHAPITRE IV

Influence des variations du milieu digestif sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

Nous avons vu que, pour beaucoup d'auteurs, l'influence du milieu digestif serait prépondérante sur la formation des sulfo-éthers ; et que ces derniers seraient d'autant plus abondants dans l'urine que les fermentations intestinales seraient elles-mêmes plus actives. Cette théorie s'accorde assez mal avec ce que nous avons vu, dans les chapitres précédents, au sujet de la formation chimique des sulfo-éthers, et des influences qui font varier leur élimination chez l'homme sain. C'est dans le but de la vérifier que nous avons fait, à la suite et sur les conseils de MM. Henri Labbé et Vitry, des expériences qui ont porté sur une série de malades du service de M. le professeur Landouzy. Nous donnerons plus loin leur détail et leurs résultats ; mais auparavant, nous allons étudier la question de l'influence du milieu digestif d'après les auteurs qui s'en sont occu-

pés, en nous attachant, autant que possible, beaucoup plus aux expériences précises, et aux chiffres publiés, qu'aux théories qui en ont été tirées.

Nous serons d'ailleurs forcé, au cours de cette étude, de faire allusion à nos expériences personnelles ; et nous prions alors de se reporter au chapitre qui les expose dans leur détail.

Le milieu digestif peut être modifié, dans son chimisme général, soit par des influences pathologiques, soit par l'action des divers médicaments qu'on peut artificiellement y introduire, et notamment par les antiseptiques intestinaux.

Etudions successivement ces divers facteurs.

Influence des troubles pathologiques du tube digestif sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

1° Constipation. — L'influence de la constipation n'est pas très nette, et son étude donne lieu à des contradictions entre les auteurs qui s'en sont occupés.

Bartoschevitch (1) constate une augmentation des sulfo-éthers, par rapport à ceux éliminés pendant la diarrhée, dans une entérite avec alternatives de constipation et de diarrhée :

Périodes de diarrhée :	moyenne des S. E. :	o gr. 269
Périodes de constipation :	—	o gr. 497

1. Bartoschewitsch. *Zeits f. Klin. med.*, XII, p. 56.

Remarquons tout d'abord, pour n'avoir plus à y revenir, que, dans cette observation, comme dans beaucoup de celles qui vont suivre, l'auteur a négligé de nous renseigner sur la valeur quantitative et qualitative du régime employé, ce qui entraîne une imprécision considérable dans l'interprétation des résultats. Mais, en outre, la différence ici signalée s'explique facilement par ce fait que la diarrhée diminue en général, (comme nous le verrons dans un instant) en même temps que l'absorption de l'azote, l'élimination des sulfo-éthers.

Combe (1) cite un cas d'invagination du cæcum, avec constipation où l'on aurait trouvé dans les urines :

Indol (2)	0 gr. 880
Phénol	0 gr. 045
Scatol	0 gr. 035

ce qui donne une quantité d'indican tellement énorme par rapport à la normale (0 gr. 005 à 0 gr. 015) que l'on est en droit de se demander s'il ne s'agit pas là d'une erreur d'impression.

Hoppe-Seyler (3), cité par Combe, aurait démontré, en revanche, que dans la constipation simple, il n'y a pas augmentation des sulfo-éthers.

Pfungen (4) au contraire trouve une augmentation, mais

1. Combe, *loc. cit.*, p. 263.

2. Pourindican (?) L'indol n'existe pas dans l'urine.

3. Combe, *loc. cit.*, p. 261.

4. Pfungen. *Zeits. f. Klin. Med.*, XXI, p. 118.

seulement lorsqu'il y a atonie de l'intestin avec stagnation des matières dans sa partie supérieure, ce qui constitue des conditions assez complexes.

Enfin, dans nos expériences personnelles, nous n'avons pas constaté d'influence de la constipation, ni dans un sens ni dans l'autre. Voici en effet quelques chiffres relatifs à notre malade n° 19 (obs. I) .

A. — Pendant une période de quatre jours, les selles étant normales (du 30 novembre au 3 décembre) :

Moyenne des S. E. : 0 gr. 191. Moyenne de l'Az. ur. : 7 gr. 14.

B. — Période de constipation de cinq jours (du 22 au 26 novembre) :

Moyenne des S. E. : 0 gr. 193. Moyenne de l'Az. ur. : 8 gr. 12.

De même chez notre malade n° 14 (obs. II) nous avons trouvé :

Période de quatre jours avec selles normales (5, 6, 7 et 9 décembre).

S. E. : 0 gr. 142

Az. ur. tot. : 7 gr. 6

Période de constipation de trois jours (24, 25 et 26 novembre).

S. E. : 0 gr. 193

Az. ur. tot. : 9 gr. 41

Il y a ici, en valeur absolue, une augmentation des sulfo-éthers pendant la période de constipation ; mais il est facile de voir qu'elle coexiste avec une augmentation parallèle de l'azote urinaire total, déterminée par un régime plus riche en albumine.

Le rapport des sulfo-éthers à l'azote total reste, dans les deux cas, sensiblement le même. Il est, en effet, dans le premier cas, exprimé par le coefficient 1,86, et dans le second par le coefficient 2,05.

En résumé, la constipation ne paraît donc avoir aucune influence directe sur l'élimination des sulfo-éthers.

2° Influence de la diarrhée. — Nous avons déjà constaté cette influence dans les chiffres de Bartoschewitsch cités plus haut à propos de la constipation. Combe (1) et Baumstark concluent de même à la diminution des sulfo-éthers dans la diarrhée. Ce dernier constate même une diminution des dérivés sulfo-conjugués dans les selles diarrhéiques (2). Rivet (3), chez les enfants atteints de diarrhée, a trouvé également une diminution des sulfo-éthers urinaires d'autant plus considérable que la diarrhée était plus liquide et plus abondante et a donné à ce sujet des chiffres sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir.

Nous avons observé, nous aussi, sur des sujets atteints de diarrhée, cette diminution des sulfo-éthers urinaires ; mais, ainsi que, théoriquement, on pouvait le prévoir, nous l'avons toujours trouvée coexistant avec une diminution de l'azote urinaire.

C'est ainsi que, chez le n° 19 (obs. I) l'urine du 18 novembre, correspondant à une diarrhée assez abondante,

1. Combe, *loc. cit.*, p. 261.

2. Baumstark *Arch. f. Verdauungs Krankheiten*, IX, p. 201.

3. Rivet. Thèse faculté de Paris, 1907, p. 82.

(4 selles liquides la veille et dans la nuit) contenait 0 gr. 132 de sulfo-éthers et 5 gr. 93 d'azote, au lieu de la moyenne suivante pour les autres jours du même régime : sulfo-éthers : 0 gr. 200 et azote total : 7 gr. 82.

Chez le n° 18 (obs. IV) l'urine du 16 décembre, correspondant également à une période de diarrhée (7 à 8 selles la veille et dans la nuit) contenait :

S. E. : 0 gr. 203 et Az. T. : 10 gr. 68.

Pour un régime mal déterminé ; alors que la moyenne d'élimination des quatre jours qui suivent, la diarrhée étant guérie, est de :

S. E. : 0 gr. 225. Az. T. : 13 gr. 18.

La diminution des sulfo-éthers dans la diarrhée, parallèle à celle de l'azote urinaire, paraît donc exclusivement due à la diminution de la faculté d'absorption de l'intestin.

3° Influence de l'ictère. — Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'élimination des sulfo-éthers dans l'ictère par rétention.

D'après Biernacki (1) leur quantité quadruplerait.

Daremborg et Perroy (2) ont trouvé dans des cas d'ictère une augmentation de l'indican et du scatol urinaire, mais

1. Biernacki. *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1890, p. 49.

2. Daremborg et Perroy. *Presse méd.*, 14 juillet 1906.

ne donnent aucun renseignement sur les quantités globales de sulfo-éthers.

Labbé et Vitry (1), étudiant un malade qui présentait des poussées d'ictère, avec passage de bile dans l'urine, alternant avec des périodes non ictériques durant lesquelles l'urine ne contenait plus de pigments biliaires, trouvent les chiffres suivants, qui correspondent à des régimes identiques :

Moyenne des jours où l'urine contenait de la	S. E.
bile.....	o gr. 269
Moyenne des jours où elle n'en contenait pas...	o gr. 186

Chez un malade, atteint de tuberculose, avec dégénérescence du foie et ictère, nous n'avons pas trouvé une quantité anormale de sulfo-éthers.

Les moyennes pour quatre jours ont été :

S. E. : 0 gr. 119. Az. T. : 8 gr. 20. Coefficient d'Amann, 1,45.

Si nous mettons à part ce dernier résultat, l'augmentation, constatée par les divers auteurs, des sulfo-éthers dans l'ictère, pourrait passer, au premier abord, étant donné le rôle antiputride (d'ailleurs contesté) de la bile, pour une confirmation de la théorie des putréfactions intestinales. Mais il faut remarquer que la bile, qui, lorsqu'il y a ictère, passe dans l'urine, contient des quantités appréciables de sulfo-éthers.

1. Labbé et Vitry. Société de Biologie, 2 février 1907.

Voici en effet les résultats de dosages directs dus à Labbé et Vitry (1) :

Bile humaine N° 1 : S.-E.	par litre :	0 gr. 050
— — N° 2 :	— —	1 gr. 293
— — N° 3 :	— —	0 gr. 072
Bile de bœuf	— —	1 gr. 004
Bile de chien	— —	1 gr. 022

Ces quantités paraissent, on le voit, assez variables ; mais peuvent être assez considérables pour expliquer l'augmentation des dérivés sulfo-conjugués dans l'urine des ictériques.

4° Les sulfo-éthers urinaires dans l'intoxication digestive. — C'est à propos de l'auto-intoxication intestinale qu'ont été faites les principales recherches sur les sulfo-éthers. Il est classique de dire que la formation de ptomaïnes et de poisons divers dans le tube digestif s'accompagne d'une formation parallèle de dérivés sulfo-conjugués, et que l'on peut, en dosant ces derniers dans l'urine, se rendre compte du degré d'intoxication que les premiers peuvent produire.

C'est cette question que nous allons maintenant étudier.

1. Labbé et Vitry. Société de Biologie, 15 juin 1907.

Les Sulfo-Ethers dans la gastro-entérite infantile

Il n'est pas de maladie dans laquelle le diagnostic d'intoxication digestive se pose d'une façon plus nette que dans la gastro-entérite infantile. Or, Rivet, dans la thèse duquel nous trouvons un certain nombre de dosages précis des sulfo-éthers chez des enfants atteints de cette maladie, n'a jamais constaté d'augmentation dans la quantité de ces sulfo-éthers (1).

Voici quelques uns de ses chiffres, concernant des enfants atteints de troubles digestifs de degrés variables, mais présentant tous de la diarrhée, et soumis à la diète hydrique :

Enfant de 12 ans.....	S. E.	0 gr. 0028
— 13 mois.....		0 gr. 0014
— 1 an.....		0 gr. 0005
— 16 mois.....		0 gr. 023
— 6 mois.....		0 gr. 01
— 29 mois.....		0 gr. 030
— 20 mois.....		0 gr. 002

Si l'on se souvient que la moyenne d'élimination serait, d'après Sénator, de 0 gr. 08 à 0 gr. 4 pour les enfants de un à quinze ans, sains et soumis à des régimes normaux, il

1. Rivet, *loc. cit.*, p. 81 et suiv.

est facile de voir que, dans tous les cas cités par Rivet, il y a une diminution considérable des sulfo-éthers, diminution qui s'explique d'ailleurs facilement par la diète et la diarrhée.

D'ailleurs, même chez les enfants alimentés, la moyenne reste faible ; elle n'est que de 0 gr. 006 chez un enfant atteint de troubles digestifs anciens, avec diarrhée moyenne, et qui absorbait cependant 46 gr. 62 d'albumine par jour.

D'après Rivet, il n'apparaît donc pas qu'on soit en droit de faire du dosage des sulfo-éthers urinaires un index de l'intoxication digestive infantile.

Intoxication digestive chez l'adulte

Le diagnostic d'intoxication digestive chez l'adulte, parfois fort net, l'est souvent moins que chez l'enfant, par suite de la symptomatologie beaucoup plus variée que peuvent provoquer les toxines digestives.

Ces réserves faites, voyons les résultats obtenus par les divers auteurs.

Combe, dans son livre : *L'auto-intoxication intestinale*, publie *in-extenso* les résultats des analyses d'urines de deux sujets atteints d'auto-intoxication (1).

L'un, M. G..., doué d'un appétit médiocre et type habituel de l'auto-intoxiqué, élimine par jour :

S. E. 0. gr. 240 Az. T. 9 gr. 56

1. Combe, *loc.cit.*, p. 214 et 215.

c'est-à-dire un chiffre de sulfo-éthers qui semble normal, autant qu'on puisse en juger sans connaître le régime.

Le rapport de ces sulfo-éthers à l'azote urinaire est représenté par le coefficient d'Amann 2,51 (1) qui paraît un peu élevé, mais ne dépasse cependant pas le coefficient moyen que nous avons trouvé chez un tuberculeux avec bronchite chronique, qui ne présentait aucun symptôme d'intoxication digestive (V. obs. I, malade 19).

Le second malade cité par Combe, M. de Saint-M..., *gros mangeur arthritique et nerveux, type le plus rare de l'auto-intoxiqué*, élimine par jour :

$$\text{S. E. o. gr. 490} \quad \text{Az. T. 28 gr. 94}$$

Ici le chiffre absolu des sulfo-éthers est considérable ; mais, si l'on calcule son rapport à l'azote urinaire total, on

voit que ce rapport, $\frac{\text{S. E.} \times 100}{\text{Az. Ur.}} = \frac{4.900}{2.894}$ s'exprime par un coefficient (C. d'Amann) qui égale, non pas 5,3, comme l'imprime Combe, mais en réalité 1,69. C'est là un chiffre tout à fait normal (2).

L'énorme augmentation des sulfo-éthers coexiste donc,

1. Et non 1,56, comme on peut le lire dans Combe.

2. Combe, *loc. cit.*, p. 215 et 228. C'est avec les chiffres mêmes donnés par M. Combe (p. 214), et selon son procédé, indiqué au bas de la page 272, que nous avons calculé ce coefficient. Cette erreur considérable ne peut donc guère s'expliquer que par une faute d'impression. Elle a abusé à ce point M. Combe qu'il fait fond, à diverses reprises sur ce chiffre erroné.

ici encore, avec une augmentation également considérable, et proportionnelle de l'azote urinaire (1).

Combe cite également un cas d'urticaire chronique, avec crises intermittentes apparaissant depuis sept ans et qu'il attribue à l'auto-intoxication digestive.

Le malade est un jeune homme de dix-huit ans, atteint d'asthme et d'entérite muco-membraneuse (2).

L'élimination journalière serait de :

0 gr. 800 pour les S. E. ; et 25 gr. 5 pour l'azote total.

La quantité de sulfo-éthers est ici réellement énorme. Ni dans nos recherches personnelles, ni dans les travaux de Labbé et Vitry, nous n'en avons jamais observé d'approchante.

Brunon et Guerbet, dans un article paru dans la *Presse médicale* du 10 juillet 1907, citent une série de malades qu'ils présentent comme atteints d'intoxication gastro-intestinale, et qu'ils ont traités par le régime végétarien ou lacto-végétarien. Dans leur travail, ni le chiffre des sulfo-éthers, ni celui de l'azote urinaire n'est indiqué ; on trouve seulement le rapport de ces deux chiffres exprimé par un coefficient calculé à la façon de celui d'Amann, et que les

1. Cette augmentation porte le chiffre absolu d'azote urinaire à une valeur telle que nul observateur n'en a jamais publié, à notre connaissance, une aussi considérable, chez l'homme normal.

2. Combe, *loc. cit.*, p. 233.

auteurs appellent coefficient des fermentations intestinales.

Voici le résumé de leurs observations :

OBS. I. — Homme, quarante ans, gravelle urinaire. Obésité marquée. Sueurs profuses. Dyspnée d'effort.

Avec régime carné. Coefficient : 3,60. Régime lacto-végétarien. Coefficient : 2,16.

OBS. II. — Homme, quarante-deux ans. Régime carné habituel. Surmenage cérébral. Obésité. Lithiase hépatique.

Le régime végétarien fait baisser le coefficient de 4,20 à 2,03.

OBS. III. — Homme cinquante-trois ans, arthritique et obèse : le même traitement fait baisser le coefficient de 4,20 à 0,8.

OBS. IV. — Athérome généralisé. Albuminurie. Arythmie cardiaque. Hémiplegie gauche.

Le coefficient qui était de 5,35 descend à 3,20 avec le régime lacté.

OBS. V. — Homme, quarante-huit ans, alcoolique et obèse.

Le régime semi-végétarien fait baisser le coefficient de 6,8 à 2,3.

OBS. VI. — Syphilis ancienne, alcoolisme. Tabagisme, glycosurie. Albuminurie. Caverne au sommet droit.

Le coefficient baisse de 7,6 à 1,86, quoique le régime carné soit réinstitué à la fin.

OBS. VII. — Enfant de cinq ans. Poussées d'entéro-colite.

Amaigrissement : le coefficient tombe de 3,4 à 0,9 avec le régime végétal.

Obs. VIII. — Homme, trente-huit ans, surmenage cérébral. Entéro-colite. Le coefficient tombe de 5,10 à 2,02.

Obs. IX. — Homme, cinquante ans. Obésité. Dyspnée.
Régime lacté : Le coefficient tombe de 1,93 à 1,33.

Obs. X. — Albuminurie, suite de scarlatine. Régime lacto-végétarien. Le coefficient tombe de 2,33 à 1,63.

Si nous avons cité toutes ces observations, c'est pour faire remarquer que dans aucune, sauf deux (obs. VI et VIII) dans lesquelles le sujet est atteint d'entéro-colite, le diagnostic d'auto-intoxication ne se dégage d'une façon bien nette.

La plupart de ces malades paraissent bien atteints de ralentissement de la nutrition : ils sont, d'autre part, soupçonnés d'insuffisance hépatique ou rénale : Il paraît cependant assez difficile de les ranger, d'office, et sans autres raisons, parmi les auto-intoxiqués (Voir notamment, obs. IV et X).

Ces observations sont d'ailleurs rendues difficiles à interpréter par suite du manque de chiffres indiquant les quantités absolues de sulfo-éthers et d'azote total.

En effet, si nous prenons le plus fort des coefficients qui nous sont donnés, soit 7,6 (obs. VI) et que nous cherchions à savoir à quelles quantités d'azote urinaire total ou de sulfo-éthers il peut correspondre, nous trouvons les résultats suivants :

Supposons d'abord une quantité moyenne d'azote éliminé, soit 12 grammes. Pour obtenir, dans ces conditions, le coefficient 7, 6, il faudrait avoir :

$$\frac{SE \times 100}{12} = 7,6; \text{ c'est-à-dire } SE = \frac{7,6 \times 12}{100} = 0 \text{ gr. } 912$$

ce qui serait une quantité tellement anormale que les auteurs n'auraient pas dû manquer de la signaler comme une véritable curiosité.

Si, au contraire, nous supposons une quantité de sulfo-éthers sensiblement normale de 0 gr. 20, par exemple, nous trouvons, de la même manière que la quantité d'azote urinaire, nécessaire pour obtenir le coefficient 7, 6, serait de 2 gr. 65. Cette deuxième hypothèse paraît, en pratique, presque aussi difficilement réalisable que la première (1).

Ces chiffres font ressortir la variété d'interprétation à laquelle peut donner lieu le simple coefficient d'Amann, lorsqu'il est présenté indépendamment des quantités analytiques d'azote et de sulfo-éthers qui le déterminent.

Cette variété possible d'interprétation rend, comme nous l'avons dit, très difficile à apprécier les expériences de Brunon et Guerbet, et il ne paraît pas que, jusqu'à plus ample informé, la littérature médicale puisse en tenir compte.

1. En se reportant aux travaux des auteurs qui ont étudié les minima d'élimination azotée urinaire chez l'homme, (notamment Labbé et Marchoisne C. R. Ac. Sc., 1904) on voit que ce chiffre de 2,65 est, pour ainsi dire, impossible à atteindre chez un adulte.

Nous voyons d'ailleurs, dans ces observations le coefficient diminuer uniformément, aussi bien dans les neuf qui se terminent par une amélioration de l'état général, que dans celle (obs. VI) où l'aggravation est constante et où le malade est remis à la fin au régime carné.

Nous avons du reste dosé les sulfo-éthers, chez deux malades se rapprochant autant que possible de ceux observés par Brunon et Guerbet.

L'un était un obèse, alcoolique, ancien spécifique présentant au sommet droit des lésions discrètes de tuberculose commençante ; il se rapprochait beaucoup, par conséquent, du malade de l'observation VI de Brunon et Guerbet.

Nous avons analysé ses urines totales pendant quatre jours consécutifs, pour un régime non déterminé (dans l'espèce le régime habituel de l'hôpital). (V. obs. V, malade n° 21).

Nous avons obtenu les moyennes suivantes :

S. E : 0 gr. 173. Az. T. : 13 gr. 94. Coefficient 1,25.

L'autre sujet que nous avons observé à ce point de vue n'est autre que le malade numéro 18 de l'observation XIV. C'était un obèse qui, en dehors de son obésité, ne présentait rien de particulier.

Les moyennes ont été :

S. E : 0 gr. 266. Az. T. : 14 gr. 12. Coefficient 1,88.

Ces coefficients sont loin, on le voit, de ceux obtenus par Brunon et Guerbet.

Nous avons également analysé les urines d'un malade

au sujet duquel le diagnostic d'intoxication digestive avait été posé, dans le service du professeur Landouzy (V. obs. III, malade n° 12). Chez ce malade, suivi pendant douze jours, le taux moyen des éliminations a été de :

S. E : 0 gr. 172. Az. T. : 10 gr. 44. Coefficient : 1,64, c'est-à-dire tout à fait normal.

Les sulfo-éthers dans la fièvre typhoïde et le choléra

Bouchard (1), dans ses *Leçons sur les auto-intoxications* signale que Gübler et Robin auraient trouvé, dans l'urine des typhiques et des cholériques, de fortes proportions d'indican. Ce fait ne nécessiterait nullement, pour être expliqué, l'intervention des intoxications digestives ; on sait en effet, notamment pour la fièvre typhoïde, qu'à certains moments de cette maladie, et en particulier au début de la convalescence, il se produit une désassimilation cellulaire intense se traduisant par une perte de poids rapide et une élimination d'urée considérable (2). Il est très possible que le même fait se produise pour le choléra, et dès lors il est logique de penser que l'augmentation des sulfo-éthers suit, comme toujours, celle de l'azote urinaire.

1. Bouchard. *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, p. 152.

2. Bouchard. *Leçons sur les auto-intoxications*. 1887, p. 220, § 2.

”
* *

En résumé, il n'apparaît donc nullement, à la suite des observations et des chiffres que nous venons de citer, que l'élimination globale des sulfo-éthers, non plus que les rapports de cette élimination avec celle de l'azote urinaire, soient liées aux variations pathologiques de la putréfaction intestinale.

Influence des médicaments modificateurs du milieu digestif sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires

Les principaux médicaments susceptibles de modifier le milieu digestif au point de vue de son état plus ou moins aseptique sont les purgatifs et les antiseptiques proprement dits.

1° **Purgatifs.** — Les purgatifs, en nettoyant mécaniquement le tube digestif, chassent une partie des microbes qui l'habitent. Ils devraient par conséquent, au cas où ces derniers seraient responsables de la production des sulfo-éthers, amener la diminution de ces sulfo-éthers dans l'urine : En réalité leur action ne paraît pas très nette. Morax (1), en donnant 15 grammes d'huile de ricin, obtient une augmentation inattendue des sulfo-éthers qui passent de 0 gr. 20 à 0 gr. 34. Bartoschewitch (2),

1. Morax. *Zeits. f. phys.*, ch. X, p. 318.

2. Bartoschewitsch. *Zeits. f. phys.*, ch. XVII, p. 46.

obtient des résultats analogues. Rovighi (1), avec de l'eau de Marienbad et de Carlsbad (qui contiennent des quantités assez faibles de sulfate de soude), trouve une augmentation transitoire, et d'ailleurs faible ; suivie d'une diminution également légère :

Avant l'eau de Marienbad.....	S. E :	o gr. 264
Eau de Marienbad, premier jour...		o gr. 272
— deuxième jour..		o gr. 138
Avant l'eau de Carlsbad.....	S. E :	o gr. 193
Eau de Carlsbad, premier jour....		o gr. 286
— deuxième jour..		o gr. 163

Ces diverses expériences n'ont pas une valeur absolue, par suite de la non fixation d'un régime déterminé, tant en qualité qu'en quantité. Il est néanmoins permis d'en conclure, étant donnés leurs résultats contradictoires, que *les purgatifs ne semblent pas avoir, sur l'élimination des sulfo-éthers, une action bien déterminée.*

Influence des antiseptiques intestinaux.

Nous allons examiner maintenant l'action des antiseptiques :

Le mieux étudié, au point de vue, de l'influence sur l'élimination des sulfo-éthers est le calomel.

C'est, d'après Wassilief et Bartoschewitsch (2), celui qui donne le maximum d'effet.

1. Rovighi. *Zeits. f. phys.*, ch. XVII, p. 33.

2. Wassilief. *Zeits. f. phys.*, ch. VI, p. 112.

En donnant 1 gramme de calomel à un chien en état de famine, Baumann aurait fait disparaître l'indol (1) et le phénol urinaire ; de même, Morax (2) obtiendrait, chez l'homme, les résultats suivants :

Premier jour : pas de calomel.....	S. E. : 0 gr. 163
Deuxième jour : 0 gr. 15 de calomel...	0 gr. 15
Troisième jour : —	0 gr. 03

Et Bartoschewitsch (3) donne les moyennes suivantes, portant sur sept cas :

Avant le calomel.....	S. E. : 0 gr. 282
Après 0 gr. 50 de calomel...	S. E. : 0 gr. 134

Ces auteurs ne disent d'ailleurs pas quels ont été les effets provoqués par les ingestions de calomel sur les quantités de matières albuminoïdes réellement absorbées, non plus que sur l'élimination d'azote urinaire qui traduit l'assimilation de ces albumines.

Nous avons repris ces expériences, en déterminant ces deux quantités ; et nous avons obtenu des résultats nettement différents.

Chez notre malade n° 19 (obs. I), des doses de 0 gr. 05 de calomel par jour, pendant quatre jours, le régime restant identique à ce qu'il était précédemment, ont produit les résultats suivants :

1. Baumann. *Zeits. f. phys.*, ch. XVI, p. 221. Indol pour indican.

2. Morax. *Zeits. f. phys.*, ch. X, p. 318.

3. Bartoschewitsch. *Zeits. f. phys.*, ch. XVII, p. 46.

	S. E.	Az. T.	Coefficient
Avant le calomel (du 30 nov. au 31 déc.).....	0 gr. 191	7 gr. 14	2,67
Avec 0 gr. 05 de calomel (du 4 au 7 déc.).....	0 gr. 255	8 gr. 90	2,86

Loin de baisser, sous l'influence du calomel, les sulfo-éthers ont suivi l'ascension de la quantité d'azote urinaire.

Chez le malade n° 18 (obs. IV) nous avons répété l'expérience dans les mêmes conditions ; mais les doses de calomel ont été portées à 0 gr. 15 par jour :

	S. E.	Az. T.	Coef.
avant le calomel (21 au 25 déc.) :	0 gr. 344	15,63	2,20
0 gr. 15 de calomel par jour (du 26 au 29) :	0 gr. 231	13,55	1,70

Ici il s'est produit une diminution des sulfo-éthers proportionnellement un peu plus accusée que celle de l'azote. Mais, si nous nous reportons au régime n° 12 du même malade, régime qui ne s'accompagnait d'aucune prise de calomel, et pour lequel l'élimination azotée était de 13 gr. 18, nous voyons que celle des sulfo-éthers était de 0 gr. 225, et le coefficient exprimant le rapport entre ces deux quantités égal à 1,70 : c'est-à-dire exactement le même que celui coexistant avec l'absorption de calomel. Cette absorption n'a donc influencé en rien la proportionnalité entre les deux éliminations.

Enfin, chez le malade n° 14 (obs. II) nous avons fait absorber à deux reprises 0 gr. 50 de calomel. L'effet purgatif

a été fort net. L'influence sur l'élimination des sulfo-éthers a été absolument nulle.

Moyennes des deux périodes de deux jours qui ont suivi les purges au calomel :

S.E. : 0 gr. 213 Az.T : 8 gr. 32 Coefficient : 2,56

Moyennes des quatre autres jours du même régime :

S.E. : 0 gr. 165 Az.T : 7 gr. 15 Coefficient : 2,30

Moyennes du régime qui avait précédé toute prise de calomel :

S.E. : 0 gr. 193 Az.T : 9,416 Coefficient : 2,05

Ces diverses expériences nous mettent donc en droit de refuser au calomel toute action empêchante sur la formation et l'élimination des sulfo-éthers.

Influences de divers autres antiseptiques

Les autres antiseptiques intestinaux, sans parler du benzo-naphtol, mis hors de cause par suite de sa constitution chimique, sont considérés par les auteurs qui s'en ont occupés comme moins actifs que le calomel.

Le *salacétol* produirait une légère diminution des sulfo-éthers urinaires ; il en serait de même du *menthol*, étudié par Rovighi (1) et de *liethyalbine*, étudiée par Rolly. Mais il manque toujours à ces expériences la condition

1. Ravighi, *Zeits f. phys.*, ch. XVII, p. 33.

indispensable à leur valeur absolue, c'est-à-dire un régime fixe.

En revanche, les expériences de Labbé et Vitry, faites dans ces conditions (régime lacté maintenu rigoureusement le même) avec l'*aseptol*, concluent à la nullité de l'action antiseptique de ce produit sur la formation des sulfo-éthers(1) :

Expérience I

2 litres de lait pendant 4 jours. S. E. 0 gr. 1054

Même régime plus 0 gr. 10 d'aseptol pendant 2 jours 0 gr. 1185

Expérience II

3 litres de lait pendant 4 jours. Moyenne des S. E. 0 gr. 1349

Même régime plus 0 gr. 15 d'aseptol pendant 3 jours 0 gr. 1348

Un certain nombre d'auteurs se sont occupés de l'action de la lactose et de l'acide lactique.

D'après Winternitz (2) la lactose à la dose de 100 grammes aurait fait baisser les sulfo-éthers éliminés de 0 gr. 230 à 0 gr. 180 dans un cas ; et de 0 gr. 410 à 0 gr. 240 dans un autre, ce qui peut s'expliquer par ce fait que le sucre aurait été absorbé par l'organisme au lieu et place de

1. Labbé et Vitry. Société de Biologie, 28 juillet 1906.

2. Combe, *loc. cit.*, p. 337.

l'azote alimentaire sur la quantité duquel l'auteur ne donne d'ailleurs pas de renseignements.

L'acide lactique, étudié par Rovighi, ne semble pas avoir une action bien nette (1).

1 ^{er} jour : avant l'acide lactique	S. E.	0 gr. 212
2 ^e jour 15 gr. d'acide lactique	»	0 gr. 212
3 ^e jour » »	»	0 gr. 174
4 ^e jour » »	»	0 gr. 168

C'est cependant à la lactose et à l'acide lactique qu'ils contiennent que serait due l'action des laits fermentés ; et particulièrement du képhyr, étudié par Rovighi (2).

Cette action ne semble pas non plus considérable :

Avant le képhyr	S. E.	0 gr. 211
1.500 gr. de képhyr	»	0 gr. 143
»	»	0 gr. 170
»	»	0 gr. 170

soit une différence de 0 gr. 04.

Remarquons d'ailleurs que l'addition de 1.500 grammes de képhyr à un régime que l'on peut supposer déjà important, n'a pas dû manquer d'apporter une perturbation considérable dans l'état de la fonction d'assimilation intestinale du sujet. En l'absence de renseignements précis sur

1. Rovighi. *Zeits. f. phys.*, chap. XVI, p. 30.

2. *Ibid.*

ce point, nous avons le droit de considérer les chiffres donnés comme n'ayant qu'une valeur très relative. Labbé et Vitry ont d'ailleurs repris, à leur compte, une expérience analogue. Ils ont constaté que de fortes doses de fromage frais provoquaient une diminution considérable de l'absorption, sans que l'abaissement du taux des sulfo-éthers puisse être rattachée à une autre cause qu'à cette diminution même. (1).

Action du ferment lactique

Si l'acide lactique, introduit tout formé dans l'intestin, ne paraît pas susceptible de faire baisser l'élimination des sulfo-éthers, comme l'ont avancé les auteurs précédemment cités, on pourrait se demander si ce même acide lactique, produit à l'état naissant, dans l'intestin même, par l'acclimatation d'un ferment particulier capable de lui donner naissance, n'aurait pas une action plus efficace. Certains auteurs l'ont pensé ; et l'un d'entre eux, Cohendy (2), a cherché à le prouver avec des chiffres qu'un examen superficiel pourrait faire considérer comme séduisants. Comme critérium, cet auteur a adopté, non le rapport d'Amann, mais celui de Baumann, dont la valeur a

1. L. et V. *Revue de médecine*, 10 août 1906. Voir conclusion et tableau à la fin de l'article.

2. Cohendy. *Société de Biologie*, 31 mars 1906, p. 602.

été unanimement condamnée par les divers auteurs français et étrangers qui se sont occupés de la question (1).

Rappelons que ce rapport de Baumann, que Cohendy, comme Combe, utilise en le renversant est, sous cette nouvelle forme, le suivant :
$$\frac{\text{ac. sulf. des S. E}}{\text{ac. sulf. total}}$$

Dans ces conditions Cohendy donne les chiffres suivants :

	Valeur du coefficient (2).
Avant l'ingestion du ferment.....	0,147
— — — — —	0,20
Ingestion de ferment, sans sucre.....	0,088
— — — — — avec sucre.....	0,087
Après cessation de toute ingestion.....	0,070

On peut constater tout d'abord que la période où la valeur du rapport est la plus faible, c'est-à-dire celle où la production de sulfo-éthers a dû être la plus réduite (le régime étant resté uniforme) est celle où l'on ne donne plus de ferment.

A un autre point de vue, les abaissements du coefficient observés au cours des expériences, et attribués par l'auteur à une diminution de la valeur absolue de la quantité des sulfo-éthers, ne tiennent-ils pas, en réalité, à une cause toute naturelle ?

1. V. Combe, *loc. cit.*, p. 270 et suiv.

2. Ces valeurs pour être véritablement celles du coefficient, tel que le calculaient Baumann et Combe, devraient être multipliées par 100.

Si, en effet, le régime a été maintenu identique en apparence, en réalité, il a notablement varié pendant les périodes actives de l'expérimentation par suite de ce fait que le ferment lactique, avant d'être un médicament, est, de par la façon dont il était administré, un aliment. Il était en effet ingéré sous la forme de :

Pendant la première période : 250 gr. de lait caillé.

— deuxième période : 350 gr. de sérum de lait.
c'est-à-dire de petit lait.

Or lait caillé et petit lait contiennent des proportions considérables :

1° *D'albumine*, sous forme de caséine, c'est-à-dire sous une forme qui, d'après Labbé et Vitry, est, de toutes, celle qui produit le moins de sulfo-éthers. Cette caséine, d'autre part, contient dans sa molécule du soufre dont la plus grande partie s'élimine en donnant lieu à une augmentation notable des sulfates minéraux urinaires ;

2° *De sulfates minéraux* proprement dits (sulfates de chaux, et sulfates alcalins), qui s'éliminent tels quels par la voie urinaire.

Dans ces conditions, le coefficient de Baumann est augmenté très peu dans son numérateur par un faible supplément de sulfo-éthers, et beaucoup plus dans son dénominateur par un apport plus considérable de sulfates. Sa baisse s'expliquerait ainsi très simplement par des considérations arithmétiques.

Au reste, les expériences de Cohendy pourraient être

discutées d'une manière beaucoup plus sûre si l'auteur n'avait pas négligé de donner les chiffres absolus qui lui ont servi pour l'obtention de ses coefficients. Pour l'ensemble de ces raisons, nous estimons qu'on ne saurait faire un état sérieux des résultats qu'il a obtenus.

Action de la levure de bière et du ferment de raisin

Combe leur attribue une action légère, mais très passagère (1). Strauss, du moins pour la première, a constaté qu'elle n'avait aucune action sur l'indican. Il ne semble pas que ces agents soient capables d'exercer une influence quelconque sur la formation des sulfo-éthers.

En résumé, si l'on passe en revue les expériences faites au sujet de l'action des divers médicaments sur l'élimination des sulfo-éthers urinaires, il est facile de voir que toutes ces expériences, (sauf celles de Labbé et Vitry portant sur l'aseptol; et qui sont restées négatives) sont fort sujettes à caution, parce qu'elles ne tiennent aucun compte de la valeur des régimes.

En effet, pour être en droit de conclure à l'influence d'un médicament quelconque sur l'élimination des sulfo-éthers, il est nécessaire de s'assurer de la fixité des autres facteurs susceptibles, eux aussi, d'influer sur cette élimination. On doit par conséquent :

1. Combe, *loc. cit.*, p. 478 et 486.

2. Cité p. Combé, *loc. cit.*, p. 477.

1° *Laisser fixe le régime*, qui peut varier pour une série de raisons, et particulièrement par suite de l'influence sur l'appétit du médicament expérimenté.

2° *Déterminer l'absorption azotée réelle*, traduite par la quantité d'azote urinaire total (susceptible, elle aussi, d'être troublée par l'action des médicaments sur l'épithélium digestif).

C'est ce que n'ont pas fait, en général, les expérimentateurs, qui partaient de cette idée préconçue que l'élimination des sulfo-éthers n'était que la traduction de l'intensité des putréfactions intestinales.

Les recherches de Labbé et Vitry ont montré que pour aboutir à des conclusions définitives, il était besoin d'expériences plus précises. C'est pourquoi nous nous sommes efforcés, dans celles que nous allons maintenant exposer, de recueillir et de donner tous les éléments possibles d'appréciation.

CHAPITRE V

Expériences personnelles

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, que la quantité des sulfo-éthers urinaires varie en même temps que celle de l'albumine ingérée et que celle, en général parallèle, de l'azote total urinaire. Cependant, lorsque ces deux quantités, par suite d'un défaut d'assimilation, ne sont plus proportionnelles, l'élimination des sulfo-éthers paraît suivre celle de l'azote urinaire.

Or, le propre d'un tube intestinal sain, et ce qui le distingue d'un intestin lésé dans son fonctionnement, c'est précisément la valeur élevée que présente son coefficient d'absorption vis-à-vis d'un régime donné.

En conséquence, si les valeurs du coefficient d'Amann et du coefficient Labbé-Vitry concordent entre elles tout en se rapprochant d'une moyenne générale, c'est qu'il s'agit de l'urine d'un sujet dont le tube intestinal jouit de l'intégrité de ses fonctions. Si, au contraire, ces valeurs,

non seulement s'écartent de la normale, mais encore divergent sensiblement entre elles, ce sera l'indice d'un mal fonctionnement, d'une diminution des facultés d'absorption normales de l'intestin mis en cause.

Quoique, par ces constatations, nous ne puissions arriver, pour les raisons que nous avons exposées d'autre part, à toucher la réalité objective de la cause morbide, il nous a paru intéressant, à la suite et sur les conseils de MM. Labbé et Vitry, de rechercher avec précision, et de mesurer les perturbations apportées par les troubles digestifs généraux ou locaux, cliniquement constatés, dans la formation et l'élimination consécutive des sulfo-éthers, ainsi que dans leurs rapports avec les matières azotées métabolisées au cours de la digestion.

C'est là le but principal de nos expériences.

Ces expériences ont porté sur six malades du service de M. le professeur Landouzy. Trois étaient atteints dans leur appareil digestif (l'un présentant des troubles gastro-intestinaux et deux autres des phénomènes d'insuffisance hépatique) ; trois autres souffraient dans leur nutrition générale (2 obèses et 1 tuberculeux) (1).

1. Certains stades de la cachexie tuberculeuse semblent s'accompagner d'une diminution régulière dans la capacité d'absorption vis-à-vis des aliments azotés, ainsi que l'ont établi les recherches de Labbé et Vitry.

Manuel expérimental

Avant de passer à l'exposé du résultat de nos expériences, nous croyons utile de décrire brièvement le manuel expérimental que nous avons suivi.

Nous avons soumis tous nos malades à des régimes fixes, d'une durée de trois jours au minimum, et dont la teneur en albumine et en azote était soigneusement déterminée. En dehors de ces régimes les sujets en expérience ne prenaient qu'une quantité de vin déterminée, avec de l'eau et des tisanes à volonté. Ils ont toujours mangé la totalité du régime, d'ailleurs réglé sur leur appétit. On a constamment veillé à ce qu'ils ne mangent rien de plus.

Leurs urines étaient recueillies, dans leur totalité, depuis 11 heures de chaque matin jusqu'au lendemain à la même heure. Dans ces urines nous avons dosé journellement les quantités totales de sulfo-éthers, (exprimés en acide sulfurique), et l'azote total.

Dans nos tableaux, les résultats donnés par ces dosages sont inscrits à la date du jour auquel correspond l'émission des urines. C'est ainsi, par exemple, que les résultats des dosages faits sur l'urine recueillie du 1^{er} décembre à 11 heures du matin, au 2 décembre, à 11 heures du matin, sont inscrits à la date du premier. Ils portent en effet sur les éliminations urinaires correspondant sensiblement aux repas faits à cette date.

Méthodes de dosage

Les chiffres de nos dosages correspondent aux quantités totales éliminées par vingt-quatre heures. Nous avons employé pour ces dosages les procédés suivants :

1° **Dosage de l'azote total.** — Nous nous en sommes tenus au procédé classique de Kjedal : 5 centimètres cubes d'urine étaient soumis à l'action d'un mélange de 10 centimètres cubes d'acide sulfurique pur, et de 10 centimètres cubes d'acide sulfurique à 50 0.0 d'anhydride. Le tout était porté à l'ébullition, en présence d'un globule de mercure, jusqu'à ce que le mélange fût devenu complètement limpide. La totalité des matières azotées étant ainsi transformées en sulfate d'ammoniaque, nous ajoutions, après avoir étendu d'eau distillée, un excès de lessive de soude et de monosulfure de sodium. L'ammoniaque, ainsi mis en liberté, était distillé dans l'appareil d'Aubin, le distillat recueilli dans un volume déterminé d'acide sulfurique déci-normal, et dosé, par différence à l'aide de soude déci-normale.

De la quantité d'ammoniaque ainsi obtenue était déduite, par les procédés de calcul ordinaires, la quantité d'azote contenue dans la totalité des urines de la journée.

2° **Dosage des sulfo-éthers.** — Nous avons également employé la méthode classique, qui consiste à précipiter l'acide sulfurique des sulfo-éthers sous forme de sulfate de baryte.

Cent centimètres cubes d'urines étaient débarrassés des sulfates minéraux par précipitation, en liqueur alcaline, en présence d'une solution contenant un excès de sels de baryum. Après avoir laissé reposer pendant douze ou vingt-quatre heures on filtrait. Une quantité donnée du filtrat, contenant les sulfo-conjugués et un excès de sels de baryum, était placée sur le bain-marie, et additionnée d'un excès d'acide chlorhydrique. L'acide sulfurique des sulfo-éthers précipitait alors sous forme de sulfate de baryte.

Cette précipitation terminée (lorsque l'évaporation était à peu près complète) ce sulfate de baryte était recueilli sur un filtre à analyse, le filtre soigneusement lavé jusqu'à disparition de toute trace saline, dans l'eau de lavage, séché et calciné. Le sulfate de baryte ainsi obtenu à l'état pur, et débarrassé de toutes les matières organiques, était pesé à un dixième de milligramme près. De son poids, étant donnée la quantité du filtrat employé et sa teneur en urine, était déduite la quantité totale, pour les urines de vingt-quatre heures, des sulfo-éthers exprimés en $\text{SO}^4 \text{H}^2$.

Justification et signification des chiffres donnés

Pour l'évaluation de la teneur des régimes en azote nous avons pris, en général, les chiffres des tables d'analyses alimentaires d'Atwater, et, chaque fois que nous l'avons pu, ceux déterminés directement, dans leurs travaux antérieurs, par Labbé et Vitry.

Nous avons calculé pour chaque régime :

1° La moyenne des sulfo-éthers éliminés ;

2° Celle de l'azote total urinaire ;

3° Le coefficient d'Amann = $\frac{S\ E \times 100}{Az. T. ur.}$;

4° Le coefficient Labbé-Vitry = $\frac{S. E. \times 100}{Az. alimentaire}$

5° Enfin le coefficient d'absorption = $\frac{Az. ur. \times 100}{Az. alimentaire}$

Il est à remarquer qu'à plusieurs reprises nous avons trouvé ce dernier coefficient légèrement supérieur à 100, c'est-à-dire que la moyenne de l'azote éliminé pour un régime a été légèrement supérieure à celle de l'azote absorbé.

Ce fait peut s'expliquer de deux façons : soit par une évaluation un peu faible de l'azote alimentaire (1) ; soit par l'élimination d'azote accumulé aux dépens des régimes précédents, hypothèse moins probable, les variations de poids de nos sujets n'ayant pas en général dépassé celles que l'on observe normalement chez les sujets sains.

Courbes. — Nous avons fait suivre nos tableaux de courbes se rapportant uniquement aux chiffres moyens obtenus pour chaque régime. Elles figurent les variations de ces moyennes pour les quantités d'azote alimentaire, d'azote urinaire et de sulfo-éthers par vingt-quatre heures. Les échelles de ces courbes sont graduées de telle sorte qu'une

1. Hypothèse fort naturelle à envisager, puisqu'il était matériellement impossible de doser, chaque jour, l'azote de tous les aliments ingérés par les sujets en expérience.

même distance verticale représente 1 gramme d'azote et 0 gr. 02 de sulfo-éthers exprimés en acide sulfurique.

Ces gradations sont d'ailleurs identiques pour chaque tableau. Ceux-ci sont donc aisément comparables entre eux.

Voici maintenant le détail de nos observations :

OBSERVATION I

(Malade n^o 19, salle Grisolle.)

Bronchite chronique avec dyspnée asthmatiforme d'origine tuberculeuse

Il s'agit d'un malade entré dans le service de M. le Professeur Landouzy pour une poussée de bronchite généralisée, avec dyspnée asthmatiforme et expectoration abondante. (90 gr. par jour en moyenne.) La dyspnée a disparu rapidement, et il n'est resté que des sibilances dans toute la poitrine, avec un foyer de ramollissement peu étendu au sommet droit. Etat général assez bon. Pas de troubles intestinaux. Foie normal.

Nous n'avons commencé les analyses, dont les résultats sont consignés dans le tableau qui suit, qu'une fois passée la crise de bronchite aiguë.

Observation I. — Malade n° 19. — Bronchite chronique.

Date	Poids	Régime	Teneur en azote du régime	Quantité d'urines par 24 heures	Sulfo- éthers évalués en SO ⁴ H ²	Azote urine
	kgr.		gr.	c. c.	gr.	gr.
		R. 1. A partir de la veille inclus.				
12 nov.	48,3	Pain..... 300 gr.		750	0,190	7,
13 »	48,4	Viande 200 »		1.153	0,274	8,
14 »	48,3	Beurre..... 50 »	9,64	1.443	0,135	7,
15 »	48,9	Soit 60 gr. 25 d'albu- mine.		1.305	0,198	8,
		R. 2. Depuis hier inclus.				
16 »	48,8	Pain..... 350 gr.		1.400	0,225	6,
17 »	48,5	Viande 250 »	11,62	1.350	0,187	8,
18 »	48,5	Beurre..... 50 »		1.240	0,132	5,
19 »	49,2	Soit 73 gr. 25 d'albu- mine.		1.245	0,161	8,
20 »	49,1			1.400	0,224	8,
21 »	49,3			1.275	0,207	7,
		R. 3. Depuis hier inclus.				
22 »	49,2	Pain..... 200 gr.		1.530	0,176	7,
23 »	49,3	Viande 200 »	8,44	1.055	0,166	7,
24 »	49,2	Beurre..... 50 »		1.220	0,162	7,
25 »	49	Soit 52 gr. 75 d'albu- mine.		1.405	0,199	8,
26 »	49,2			1.510	0,265	9,
		R. 4. Depuis hier inclus.				
30 »	49,1	Lentilles cuites. 250 gr.		935	0,192	6,
1 ^{er} déc.	49,2	Pain..... 200 »		1.395	0,188	6,
2 »	49,4	Viande 100 »	8,43	1.140	0,159	6,
3 »	49,5	Beurre..... 60 »		1.305	0,228	8,
		Soit 52 gr. 74 d'albu- mine.				
		Même régime plus				
4 »	49,6	0 gr. 05 de calomel		1.310	0,383	9,
5 »	49,5	par jour depuis le	8,43	1.180	0,210	8,
6 »	49,4	3 inclus jusqu'au 6.		1.465	0,227	8,
7 »	49,3			1.595	0,202	8,

Tuberculose pulmonaire, deuxième degré

Moyennes et coefficients	Observations
Rég. 1	
E..... 0 gr. 199	Pesé après déjeuner.
L. T..... 7 gr. 90	
Coefficient d'Amann..... 2,52	
Coefficient de Labbé	
et Vitry 2,06	Diarrhée, quatre selles dans la nuit et la matinée. Diarrhée disparue.
d'absorption..... 81,9	
Rég. 2	
E..... 0 gr. 189	
L. T..... 7 gr. 51	Constipation. Aujourd'hui lavement.
d'Amann..... 2,52	
L. V..... 1,62	
d'absorption..... 64,6	
Rég. 3	
E..... 0 gr. 193	Constipation persistante. } Lavement.
L. T..... 8 gr. 12	
d'Amann..... 2,38	
L. V..... 2,16	
d'absorption..... 96,2	Plus de constipation. Selles normales (une par jour).
Rég. 4	
E..... 0 gr. 191	
L. T..... 7 gr. 14	
d'Amann..... 2,67	Selles toujours normales.
L. V..... 2,26	
d'absorption..... 84,6	
Régime 4 + Calomel	
E..... 0 gr. 255	
L. T..... 8 gr. 90	
d'Amann..... 2,86	
L. V..... 3,26	
d'absorption..... 150	

OBSERVATION II

(Malade n° 14, salle Grisolles.)

Cirrhose atrophique de Laënnec

Le sujet est un vieillard de soixante et un ans. Les accidents ont débuté il y a deux ans. Du mois de mars au mois de juillet 1907 on a fait, toutes les trois semaines environ, une ponction évacuante de 12 à 15 litres de liquide.

Sous l'influence du régime lacté, de l'opothérapie et du calomel, l'ascite ne s'est plus reformée aussi rapidement, et depuis la fin de juillet jusqu'au jour où nous avons commencé les analyses, on n'a pas fait de nouvelle ponction, mais l'ascite persiste.

Le foie est petit, la rate ne paraît pas hypertrophiée. L'intestin fonctionne normalement.

Artério-sclérose généralisée. Myocardite scléreuse. Hémorroïdes. Légère teinte subictérique des conjonctives.

Date	Poids	Régime	Teneur du régime en azote	Quantité d'urines par 24 heures	Sulfo- Ethers exprimés en SO ⁴ H ²	Az tot
	kgr.		gr.	c. c.	gr.	gr.
24 nov.	78,4	R. 5. Depuis hier inclus.				
25 »	78,3	Lait..... 2 litres.	14,7	1.310	0,130	7,
26 »	78,5	Pain..... 200 gr.		1.575	0,316	13,
		Deux œufs.		830	0,134	7,
		Soit 92 gr. 32 d'albu- mine.				
27 »	78,4	R. 6. Depuis hier inclus.		980	0,144	7,
28 »	78,5	Lait..... 2 litres.		1.000	0,130	7,
29 »	78,3	Pain..... 200 gr.		665	0,203	8,
30 »	78,5	Quatre œufs.		830	0,207	8,
1 ^{er} déc.	78,6	Soit 105 gr. 64 d'albu- mine.	16,9	1.355	0,188	6,
2 »	79			1.035	0,199	7,
3 »	78,5			860	0,190	7,
4 »	78,5			1.510	0,252	9,
5 »	78,5	R. 7. Depuis hier inclus.		1.425	0,165	8,
6 »	78,5	Lait..... 1 litre		965	0,127	6,
7 »	78,8	Pommes de		1.615	0,141	8,
		terre cuites... 300 gr.	7,47	1.475	0,135	6,
9 »	79,3	Epinards cuits. 300 »				
		Beurre..... 60 »				
		Soit 46 gr. 7 d'albu- mine.				
		R. 8				
10 »	79,4	Lait..... 1 litre.		985	0,149	7,
11 »	79,6	Lentilles cuites. 300 gr.		1.040	0,158	8,
12 »	79,6	Viande..... 100 »	14,44	1.025	0,148	9,
13 »	79,4	Pain..... 250 »		970	0,200	10,
14 »	79,2	Soit 90 gr. 25 d'albu- mine.		1.160	0,168	10,

Chose atrophique de Laënnec

Moyennes et coefficients	Observations
Rég. 5	
S. E. 0 gr. 193 Az. T. 9 gr. 416 Coefficient d'Amann. 2,05 » Labbé Vitry 1,31 » d'absorption 6,40	Constipation. Selles difficiles.
Rég. 6	Constipation. Le 28, 0 gr. 50 de calomel, 8 selles. Le 2; 0 gr. 50 de calomel, 6 selles. Moyenne des deux périodes de deux jours qui ont suivi les prises de calomel. S. E. 0 gr. 213 Az. T. 8 gr. 32 Coefficient d'Amann. 2 gr. 56 Moyennes des autres jours. S. E. 0 gr. 165 Az. T. 7 gr. 15 Coefficient d'Amann. 2 gr. 30
Rég. 7	
S. E. 0 gr. 142 Az. T. 7 gr. 6 Coefficient d'Amann. 1,86 » Labbé Vitry. 1,90 » d'absorption. 101	Selles régularisées et normales.
Rég. 8	id.
S. E. 0 gr. 164 Az. T. 9 gr. 19 Coefficient d'Amann. 1,78 » Labbé Vitry 1,13 » d'absorption 63,6	

OBSERVATION III

(Malade n° 12, salle Grisolle.)

*Tuberculose pulmonaire deuxième degré. — Troubles
gastro-intestinaux*

Le sujet est un homme de vingt-six ans présentant aux sommets des lésions de ramollissement, surtout marquées à droite. L'expectoration est assez abondante ; l'état général assez bon. Pas d'amaigrissement pendant toute la durée de l'expérience.

Il y a un certain degré de campto-dactylie.

Au point de vue digestif, le malade présente des alternatives de constipation et de diarrhée, ainsi que de fréquents vomissements. A chaque tentative d'alimentation surabondante, on a vu survenir une éruption prurigineuse et squameuse sur la face dorsale des pieds, des mains et des avant-bras, puis bientôt de la diarrhée et des vomissements.

Pendant toute la durée de nos expériences, nous avons pu, grâce à un régime réduit, éviter à peu près ces derniers troubles, mais non pas les phénomènes cutanés, discrets et intermittents.

Le foie est normal.

Observation III. — Malade n° 12. — Tuberculose pulmo-

Date	Poids	Régime	Teneur du régime en azote	Quantité d'urines par 24 heures	Sulfo- éthers exprimés en SO ³ H ²	Azote tota urinaire
	kgr.		gr.	c. c.	gr.	gr.
9 déc.	51,4	R. 9. Depuis hier inclus.		930	0.186	11,71
10 »	51	Lait..... 1 l. 1/2		915	0.235	11,52
11 »	51,2	Viande..... 100 gr.	11,84	555	0.148	8,98
12 »	51,4	Pain..... 100 »		585	0.140	10,56
13 »	51,4	Soit 74 grammes d'albumine.		585	0.181	9,63
14 »	51,3	R. 10. Depuis hier inclus.		635	0.201	12
15 »	51,2	Lait..... 1 lit.		755	0.171	14,16
16 »	51,2	Viande..... 100 gr.	9,28	605	0.163	10,43
17 »	51,1	Pain..... 100 »		355	0.084	6,15
18 »	51,4	Soit 58 grammes d'albumine.		550	0.130	8,79
19 »		R. 11. Depuis hier inclus.		725	0.181	11,65
20 »		Lait..... 2 lit.	10,24	625	0.175	9,55
21 »		Soit 64 grammes		535	0.182	10,31
22 »		d'albumine.		660	0.188	10,77

aire, deuxième degré. — Troubles gastro-intestinaux

d'Amann	Moyennes et coefficients	Observations
	Rég. 9	
58	S. E. 0 gr. 187	Le malade ayant eu le 11 des vomissements, les analyses des urines correspondant à ce jour n'entrent pas en ligne de compte pour les moyennes.
03	Az. T. 10 gr. 46	
67	Coefficient d'Amann. 1,78	
32	» Labbé Vitry. 1,57	
87	Rég. 10	
	» d'absorption. 88,3	
67	S. E. 0 gr. 149	Quelques nausées, quelques coliques, pas de diarrhée.
21	Az. T. 10 gr. 30	
56	Coefficient d'Amann. 1,44	
36	» Labbé Vitry. 1,60	
47	» d'absorption. 110	id.
	S. E. 0 gr. 181	
	Az. T. 10 gr. 57	
55	Rég. 11	Le régime lacté est bien toléré.
83	Coefficient d'Amann. 1,71	
76	» Labbé Vitry. 1,76	
74	» d'absorption. 103	

OBSERVATION IV

(Malade n° 18, salle Grisolle.)

Obésité, bronchite chronique avec emphysème

Il s'agit d'un homme de cinquante et un ans, gros mangeur, grand buveur de bière, atteint d'obésité assez considérable (95 kilogr. pour une taille de 1 m. 63) ; obésité déjà ancienne et d'ailleurs familiale. Hernie inguinale gauche.

Entré dans le service pour bronchite, avec congestion hypos-tatique des deux bases, il s'est remis rapidement, ne gardant que quelques lésions de bronchite chronique avec emphysème. Pas de troubles intestinaux.

Foie normal. Cœur normal. Les analyses ont porté sur la période qui a suivi la guérison de la poussée de bronchite aiguë.

Observation IV

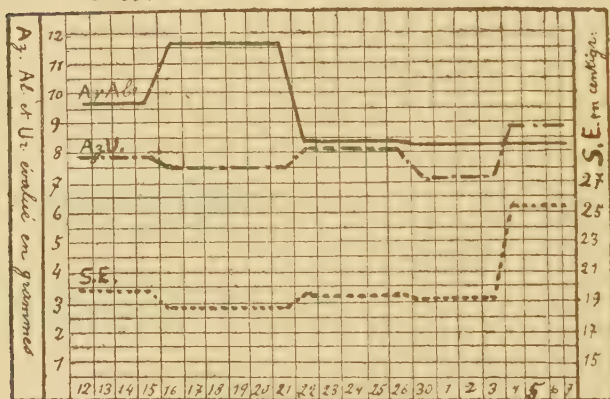
Date	Poids	Régime	Teneur en azote du régime	Quantité d'urines par 24 heures	Sulfo- éthers évalués en SO ³ H ²	Azote tota urinaire
	kgr.		gr.	c. c.	gr.	gr.
16 déc.	94,1	Inconnu.			0,203 p. 1.000	10,68 p. 1.000
		R. 12. Depuis hier inclus.				
17 »	94,2	Pain..... 400 gr.		1675	0,239	15,43
18 »	94,4	Viande..... 400 »	18,40	1280	0,227	14,01
19 »	95	Pommes de		1745	0,221	10,26
20 »	95	terre cuites... 400 »		1870	0,216	13,03
		Beurre..... 80 »				
		Soit 115 gr. 20 d'albumine.				
		R. 13. Depuis hier inclus.				
21 »	95	Pain..... 500 gr.		1655	0,322	13,53
22 »	95,4	Viande..... 400 »	22,10	1450	0,374	15,63
23 »	95,4	Pommes de		2550	0,351	16,42
25 »	95,3	terre.. 400 »		2125	0,329	16,95
		Beurre..... 80 »				
		Fromage de				
		gruyère..... 60 »				
		Soit 138 grammes d'albumine.				
26 »	95,2	Même régime, plus		1680	0,270	13,45
27 »	95	0 gr. 15 de calomel				
		par jour depuis le 24				
		inclus.	22,10	1685	0,187	12,97
28 »				1555	0,223	14,53
29 »				1880	0,246	13,27

Malade n° 18

d'Amann	Moyennes et coefficients	Observations
,90	Rég. 12	Diarrhée, 7 ou 8 selles la veille et dans la nuit.
,54	S. E. 0 gr. 225	Plus de diarrhée : Selles normales.
,62	Az. T. 13 gr. 18	
,15	Coefficient d'Amann. 1,70	
,65	» Labbé-Vitry. 1,22	
	» d'absorption. 71,6	
	Rég. 13	
,37	S. E. 0 gr. 344	id.
,39	Az. T. 15 gr. 63	
,13	Coefficient d'Amann. 2,20	
,94	» Labbé-Vitry. 1,55	
	» d'absorption. 70,7	
	Même R. + calomel.	
,95	S. E. 0 gr. 231	A pris hier 0 gr. 15 de calomel. 4 selles
,44	Az. T. 13 gr. 55	» 10 »
,53	Coefficient d'Amann. 1,70	» 6 »
,84	» Labbé-Vitry. 1,04	» 5 »
	» d'absorption. 61,3	

Courbes figurant les variations des moyennes de l'Azote alimentaire, de l'Azote Ur. et des S.-E. correspondant à chaque régime.

Observation I Malade N° 19

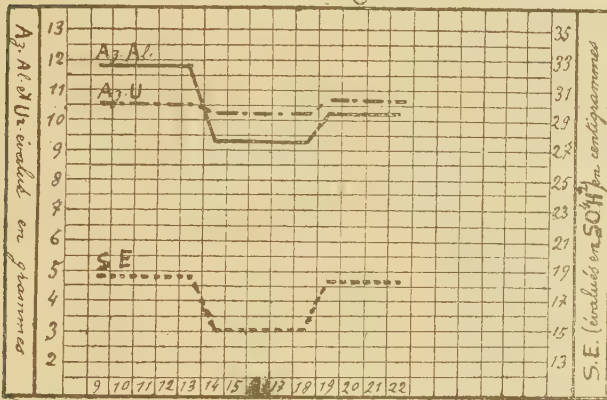


Observation II Malade N° 14

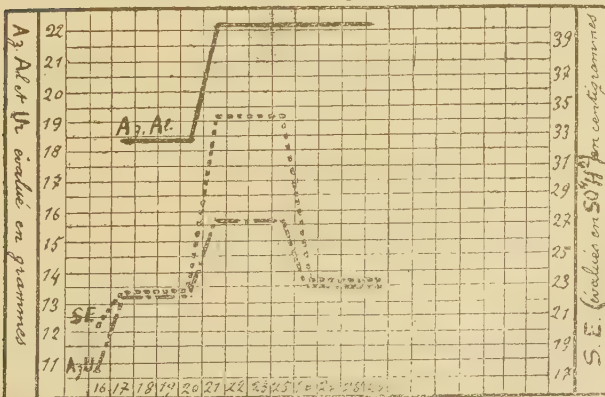


Courbes figurant les variations des moyennes de l'Azote Alimentaire, de l'Azote Urinaire et de S.-E. correspondant à chaque régime.

Observation III Malade N° 12



Observation IV. Malade N° 18



OBSERVATION V

(Malade n° 21, salle Grisolles.)

Homme de quarante-sept ans. Obésité. Syphilis ancienne. Tuberculose pulmonaire au début.

Régime non déterminé. (Le régime prescrit était : Pain 100 gr. Viande 150. Lentilles 200 ; mais, par suite de la mauvaise volonté du malade il n'a pas été suivi exactement.)

Date	Poids	Quantité d'urines par 24 heures	S. E.	Az. T.	Coefficient d'Amann	Moyennes
	kg.	c. c.	gr.	gr.		
19 nov.	99,1	1,855	0,140	13,14	1,007	S. E. 0,1738
20 »	99	2,045	0,133	14,66	0,907	Az. T. 13,94
21 »	99	2,020	0,278	17,08	1,64	Coefficient
22 »	99,1	1,135	0,1430	10,900	1,31	d'Amann. 1,25

OBSERVATION VI

(Malade n° 13, salle Grisolles.)

Homme de trente-neuf ans. Tuberculose pulmonaire cavitaire. Insuffisance hépatique. Ictère franc installé depuis quinze jours ; matières colorées. Foie volumineux.

Le malade est mort quinze jours après l'observation. A

l'autopsie on a trouvé une dégénérescence graisseuse complète du parenchyme hépatique.

Régime lacté (2 litres 1/2 de lait ; soit environ 80 gr. d'alb. et 12 gr. 80 d'az.)

Date	Poids	Quantité d'urine ^s par 24 heures	S. E.	Az. T.	Coefficient d'Amann	Moyennes
23 déc.	kgr.	c. c.	gr.	gr.		
»	»	895	0,140	7,26	1,96	S. E. 0,119
24 »	»	745	0,094	7,19	1,30	Az. T. 8,20
25 »	»	840	0,115	9,31	1,23	Coefficient d'Amann.. 1,45
26 »	»	935	0,129	9,05	1,42	Coefficient L. V. 1,55
						Coefficient d'absorp- tion..... 64

Conclusions des expériences personnelles

Les chiffres publiés dans nos tableaux, et les courbes qui expriment les variations des moyennes d'élimination des sulfo-éthers et de l'azote urinaire sont tellement significatifs par eux mêmes que nous pourrions nous dispenser, à la rigueur, d'en faire des commentaires détaillés. Nous croyons cependant intéressant de souligner les principales conclusions qui s'en dégagent.

1^o Chez les malades examinés, on trouve, comme chez les sujets sains, une proportionnalité remarquable entre l'azote alimentaire ingéré et les sulfo-éthers urinaires éliminés, lorsque les variations de cet azote alimentaire sont suivies par celles de l'azote urinaire.

2^o L'azote urinaire ne suit pas toujours, à qualité égale d'albumine ingérée, les variations quantitatives de l'azote alimentaire. En effet, lorsqu'on augmente trop le régime, l'assimilation de l'azote peut devenir beaucoup plus faible. C'est là un fait d'ordre général, même chez les sujets bien portants ; il est particulièrement sensible chez les malades. Labbé et Vitry l'ont démontré très nettement chez les tuberculeux. Lorsqu'il en est ainsi, et que, par conséquent,

le coefficient d'absorption diminue, l'élimination des sulfo-éthers ne suit plus les variations de l'azote alimentaire, mais, au contraire, celles de l'azote urinaire éliminé.

3° Il apparaît que seul peut être modifié, chez les malades, le *module* de cette proportionnalité entre les sulfo-éthers et l'azote total urinaire. En d'autres termes, la quantité de sulfo-éthers produite par une unité de poids d'albumine déterminée et métabolisée n'est pas nécessairement identique chez les diverses catégories de malades, et peut être notablement différente de celle qu'on observe chez les sujets sains.

4° *On ne peut provoquer la formation ou la disparition des sulfo-éthers urinaires, ni par la quantité, la qualité ou la spécificité des microbes digestifs, ni par les modifications pathologiques ou médicamenteuses du milieu digestif.*

5° Le coefficient Labbé-Vitry, qui exprime le rapport entre l'azote alimentaire et les sulfo-éthers éliminés, est, chez les malades, variable sous certaines influences. Il augmente lorsqu'une forte proportion de l'azote ingéré est réellement assimilée et diminue dans le cas contraire.

Il peut donc se prêter à l'expérimentation et donner des renseignements de même nature que ceux fournis par le coefficient d'absorption ; les variations de ces deux coefficients étant sensiblement parallèles.

Sa détermination nous paraît en conséquence, des plus intéressantes.

6° Le coefficient d'Amann, qui exprime le rapport entre les sulfo-éthers et l'azote total urinaire qui mesure la por-

tion de l'azote alimentaire réellement assimilé, tend au contraire à rester fixe. On ne peut concevoir de variation quelque peu importante de ce rapport que chez les sujets en état de cachexie profonde, et qui éliminent une quantité considérable d'azote provenant de leurs tissus. En effet, les quantités de sulfo-éthers provenant des diverses albumines constitutives des tissus humains peuvent être différentes.

7° Le coefficient d'Amann reste sensiblement fixe chez chaque sujet individuellement, quel que soit l'état de son tube digestif. Il présente, d'un sujet à l'autre, de faibles variations se rattachant, *en dehors de tout processus putréfactif*, à l'existence du module individuel et morbide défini plus haut.

Ces variations sont, au reste, dans nos expériences, bien moins importantes que celles signalées par certains auteurs (1) ;

8° Il est utile de noter que tout ce que nous venons de dire s'entend de *moyennes* portant sur plusieurs jours. L'élimination des sulfo-éthers, quoiqu'en général assez stable pour un régime fixe, est susceptible, d'un jour à l'autre, de variations assez étendues, qui se compensent d'ailleurs entre elles, mais *qui rendraient sujets à caution tous dosages ne portant que sur l'urine d'une seule journée*

9° En résumé, à s'en tenir à un intérêt pathologique, diagnostique ou pronostique pratique, on peut admettre que les troubles gastro-intestinaux, pas plus que les troubles

1. Brunon et Guerbet, *Pr. Méd.*, loc. cit.

hépatiques, pas plus que ceux de la nutrition générale, n'ont d'influence sur l'élimination des sulfo-éthers qu'autant qu'ils sont susceptibles de modifier l'assimilation des albumines, et par conséquent l'élimination de l'azote urinaire.

CONCLUSIONS

1° Chez l'homme sain, les sulfo-éthers urinaires s'éliminent en quantités proportionnelles à celles des albumines ingérées dans le régime alimentaire. Cette proportionnalité ne persiste que jusqu'à une limite, variable pour chaque sujet, déterminée par son coefficient personnel d'assimilation.

Ceci est vérifié au point que le coefficient Labbé-Vitry, représentant le rapport entre les sulfo-éthers éliminés et l'azote total ingéré, peut donner une mesure régulière de l'absorption intestinale.

2° Les quantités de sulfo-éthers éliminés sont, d'autre part, variables avec la qualité même des albumines ingérées.

3° Chez l'homme sain, les sulfo-éthers sont également fonction directement proportionnelle de la quantité d'albumines réellement assimilée, mesurée par l'azote total urinaire.

4° Il en résulte que, chez le sujet sain, le coefficient d'Amann, représentant le rapport entre les sulfo-éthers et l'azote urinaire total, et celui de Labbé-Vitry, défini plus haut, varient d'une façon sensiblement parallèle.

5° Ainsi qu'il ressort des constatations faites sur nos malades, la quantité des sulfo-éthers urinaires éliminés par gramme d'albumine donné, ou par gramme d'un mélange complexe d'albumines, est généralement supérieure à celle qu'éliminent les sujets sains dans les mêmes conditions.

Ce fait pourrait s'expliquer en supposant qu'à l'état pathologique, l'assimilation des portions sulfurées des albumines alimentaires s'effectue plus facilement, dans un tube digestif à fonctionnement affaibli, que celle des groupements non sulfurés, c'est-à-dire azotés, sans qu'il soit pour cela nécessaire de faire intervenir l'action des fermentations microbiennes anormales.

Cette explication paraît conforme, du reste, à la donnée chimiqué concernant le clivage aisé d'une portion ou de la totalité des groupements sulfurés rattachés à la molécule albuminoïde.

6° Au point de vue pathologique visant l'intoxication par des produits de putréfaction intestinale, la quantité absolue des sulfo-éthers, pas plus que leur rapport avec l'azote total urinaire éliminé, ne saurait avoir de signification. Quant au rapport des sulfo-éthers à l'azote total ingéré, il ne nous renseigne positivement, dans l'état actuel de nos connaissances, que sur le degré d'assimilation du sujet.

7° Le coefficient de Baumann, qui exprime le rapport entre l'acide sulfurique des sulfo-conjugués et l'acide sulfurique des sulfates, c'est-à-dire qui compare entre elles des quantités qui n'ont pas de rapports nécessaires, n'est susceptible d'aucune interprétation clinique ou physiologique.

Vu : Le Président de la thèse :
ROGER

Vu : le Doyen :
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

AMANN. — *Origine et sort des dérivés aromatiques*. Revue médicale de la Suisse Romane, 1903.

— *Dosage des phénols*. Revue méd. de la Suisse romane, 1896.

ARTHUS. — *Précis de Chimie physiologique*, 5^e édition.

BOUCHARD. — *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887.

BRUNON (R.) et GUERBET (M.). — *Les sulfo-éthers urinaires dans l'intoxication d'origine gastro-intestinale*, Presse médicale, 10 juillet 1907.

CHABRIEZ (J.). — *Les dérivés organiques de l'iode*. Thèse de Paris, 1907.

COHENDY (M.) — *De la désinfection intestinale obtenue, sans régime spécial, par l'acclimatation d'un ferment lactique dans le gros intestin*. C. R. Soc. de Biol., 31 mars 1906.

COMBE. — *L'auto-intoxication intestinale*, 1907.

— *Traitement de l'entérite muco-membraneuse*. Paris, 1906.

DAREMBERG (G.) et PERROY (Th.). — *L'indican et le scatol urinaires*. Presse méd., 14 juillet 1906.

GAUTIER (A.) — *Leçons de Chimie biologique (normale et pathologique)*.

GÉRARD. — *Traité des urines*. Paris, 1903.

GUERBET (M.). — *Sur les sulfo-éthers urinaires*. C. R. Soc. Biol., 16 février 1907.

HUGOUNENQ. — *Précis de Chimie physiologique et pathologique* Paris. 1903.

LABBÉ (Marcel et Henri.) — *Les analyses chimiques d'urine*. Presse méd., 13 juillet 1904.

— *Les matériaux de l'urine*. Presse méd., 3 décembre 1904 et 11 février 1905.

LABBÉ (H.). — *L'acidité des urines à l'état physiologique*. Presse méd., 23 août 1905.

LABBÉ (H.) et VITRY (G.). — *L'albumine dans l'alimentation des tuberculeux*. Presse. méd., 14 février 1906.

— *Contribution à l'étude des échanges azotés chez les tuberculeux*. Revue de Médecine, 10 février 1905.

— *Formation de dérivés sulfo-conjugués au cours d'une digestion aseptique d'albumine*. C. R. Soc. de Biologie, 26 octobre 1907.

— *L'indican urinaire dans le jeûne*. C. R. Soc. de Biol., 22 juin 1907.

— *Métabolisme des sulfo-éthers dans l'organisme humain*. C. R. Soc. de Biol., 28 juillet 1906.

— *Nature, production et signification des sulfo-éthers urinaires*. Revue de Médecine, 10 août 1906.

— *Origine des sulfo-éthers urinaires*. C. R. Soc. de Biol., 7 avril 1906.

— *Signification des sulfo-éthers urinaires*. Presse méd., 24 octobre 1906.

— *Sulfo-éthers dans la bile et les matières fécales*. C. R. Soc. de Biol., 15 juin 1907.

LABBÉ (H.) et VITRY (G.). — *Sulfo-éthers dans l'ictère par rétention*. C. R. Soc. Biol., 2 février 1907.

— *Les sulfo-éthers urinaires dans le jeûne*. C. R. Soc. de Biol., 27 avril 1907.

LAMBLING. — *Notions sur la nutrition à l'état normal*. In Traité de Path. gén. de BOUCHARD, t. III, fasc. I.

LE PLAY (A.). — *Les poisons de l'intestin*. Thèse de Paris, 1906.

NEUBAUER et VOGEL. — *Analyse des Harns*.

NOBÉCOURT (P.). — *Infections gastro-intestinales des jeunes enfants*. Thèse de Paris, 1899.

RIVET. — *Gastro-entérites infantiles*. Thèse de Paris, 1907.

ROGER. — *Les auto-intoxications pathologiques*. In Traité de Path. gén. de BOUCHARD, 1895.

— *Alimentation et digestion*. Paris, 1907.

Pour les autres renseignements bibliographiques voir les notes au bas des pages.